202426459

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202426459 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：112136385 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 22 日

(51)Int. Cl.： *C07D498/22 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*
A61K31/553 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/09/23 中國大陸 2022111645781
2022/10/12 中國大陸 2022112467404
2022/10/19 中國大陸 2022112795470
2022/11/02 中國大陸 2022113622182
2022/11/16 中國大陸 2022114351205
2023/09/20 中國大陸 2023112217244

(71)申請人：大陸商勁方醫藥科技（上海）有限公司 (中國大陸) GENFLEET THERAPEUTICS (SHANGHAI) INC. (CN)
中國大陸
大陸商浙江勁方藥業有限公司 (中國大陸) ZHEJIANG GENFLEET THERAPEUTICS CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：蔣濤 JIANG, TAO (CN) ；周福生 ZHOU, FUSHENG (CN) ；梁濤 LIANG, TAO (CN) ；林崇懶 LIN, CHONGLAN (CN) ；蔡禮健 CAI, LIJIAN (CN) ；劉柱博 LIU, ZHUBO (CN) ；徐曉明 XU, XIAOMING (CN) ；馬凱 MA, KAI (CN) ；張磊濤 ZHANG, LEITAO (CN) ；李震 LI, ZHEN (CN) ；蘭 炯 LAN, JIONG (US)

(74)代理人：葉璟宗；卓俊傑

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：1 共 932 頁

(54)名稱

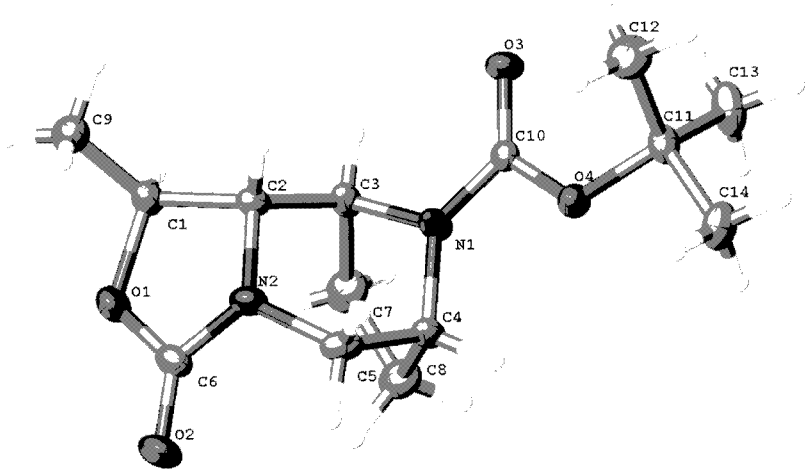
嘧啶并環類化合物及其製法和用途

(57)摘要

本發明公開了一種對 KRAS 基因突變具有抑制作用的嘧啶并環類化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體或溶劑合物。此外，本發明還公開了包含該化合物的藥物組合物，及其在製備癌症藥物中的應用。

The invention discloses a pyrimidine-fused cyclic compound having an inhibitory effect on KRAS gene mutation, or a pharmaceutically acceptable salt, a stereoisomer or a solvate thereof. In addition, the present invention also discloses a pharmaceutical composition comprising the compound, and uses thereof in the preparation of a medicament for treating cancer.

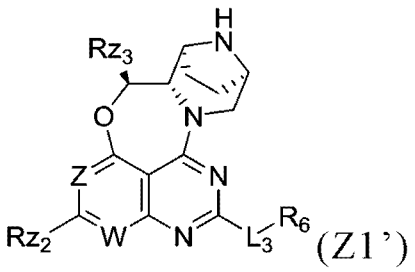
指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：

[式 Z1’]



(Z1’)

202420459

【發明摘要】

【中文發明名稱】嘧啶并環類化合物及其製法和用途

【英文發明名稱】PYRIMIDINE-FUSED CYCLIC COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

【中文】本發明公開了一種對KRAS基因突變具有抑制作用的嘧啶并環類化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體或溶劑合物。此外，本發明還公開了包含該化合物的藥物組合物，及其在製備癌症藥物中的應用。

【英文】The invention discloses a pyrimidine-fused cyclic compound having an inhibitory effect on KRAS gene mutation, or a pharmaceutically acceptable salt, a stereoisomer or a solvate thereof. In addition, the present invention also discloses a pharmaceutical composition comprising the compound, and uses thereof in the preparation of a medicament for treating cancer.

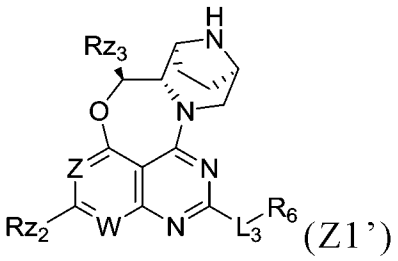
【指定代表圖】圖1。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

[式 Z1’]



(Z1')

【發明說明書】

【中文發明名稱】嘧啶并環類化合物及其製法和用途

【英文發明名稱】PYRIMIDINE-FUSED CYCLIC COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明屬醫藥領域，具體關於一類嘧啶并環類化合物及其製法和用途。

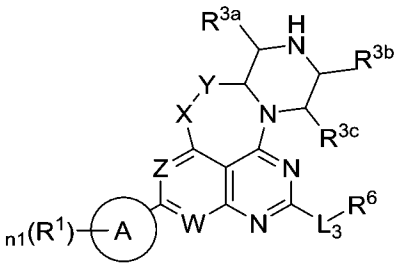
【先前技術】

【0002】 KRAS 是 GTP 酶蛋白的 Ras 家族的 21kD 成員，並且是細胞訊號傳導所必需的組分。KRAS 在惡性腫瘤中的作用以及在各種腫瘤類型中的突變(例如 G12C 突變、G12D 突變、G12V 突變等)已被公眾獲知，因此 KRAS 已成為製藥業用於癌症治療的非常有吸引力的靶點。抑制 KRAS 活性的化合物是本領域研究人員非常希望獲得的且正在火熱研究中。目前，本領域針對 KRAS G12C 已經有了突破性進展，例如 AMG、MIRATI 的 KRAS G12C 抑制劑已經顯示足夠的安全性和有效性，然而人們對開發 KRAS 的抑制劑，特別是激活 KRAS 突變體的抑制劑，特別是 KRAS G12D，仍有持續的興趣和努力。

【發明內容】

【0003】 本發明提供了一類結構新穎的嘧啶并環類化合物，其將作為 KRAS G12D 抑制劑，具有活性高，選擇性好且毒副作用低等優點。本發明還提供了一類結構新穎的嘧啶并環類化合物，其將作為 KRAS G12D 抑制劑，具有更好的生物利用度和更高的 AUC。

【0004】 本發明第一方面提供了一種式(A)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體或溶劑化物：



(A)

式中，

X 為 O、S 或 NR^{11}；其中，R^{11} 選自 H、C1-C6 烷基、C1-C6 氘代烷基和環烷基；

Y 為 $CR^{12}R^{13}$、$CR^{14}R^{15}CR^{16}R^{17}$、C(O)或 $C(O)CR^{18}R^{19}$；其中，

R^{12}、R^{13} 各自獨立地選自 H、鹵素、羥基、硝基、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 氘代烷基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷氧基、環烷基、環烷基-O-、雜環基、雜環基-O-、芳基、雜芳基、芳基-O-、雜芳基-O-、-C1-C4 烷基-C1-C6 烷氧基、-C1-C4 烷基-C1-C6 鹵代烷氧基、-C1-C4 烷基-羥基、-C1-C4 烷基-氰基、-C1-C4 烷基-$NR^{121}R^{122}$；或者 R^{12}、R^{13} 與和它們相連的碳原子共同構成環烷基；

R^{14} 和 R^{15} 各自獨立地選自 H、硝基、氰基、C1-C6 烷基、C1-

C6 氘代烷基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷氧基、環烷基、環烷基-O-、雜環基、雜環基-O-、芳基、雜芳基、芳基-O-、雜芳基-O-、-C1-C4 烷基-C1-C6 烷氧基、-C1-C4 烷基-C1-C6 鹵代烷氧基、-C1-C4 烷基-羥基、-C1-C4 烷基-氰基、-C1-C4 烷基-$NR^{121}R^{122}$；或者 R^{14}、R^{15} 與和它們相連的碳原子共同構成環烷基；

R^{16}、R^{17} 各自獨立地選自 H、鹵素、羥基、硝基、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 氘代烷基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷氧基、環烷基、環烷基-O-、雜環基、雜環基-O-、芳基、雜芳基、芳基-O-、雜芳基-O-、-C1-C4 烷基-C1-C6 烷氧基、-C1-C4 烷基-C1-C6 鹵代烷氧基、-C1-C4 烷基-羥基、-C1-C4 烷基-氰基、-C1-C4 烷基-$NR^{121}R^{122}$；

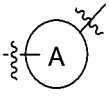
R^{18}、R^{19} 各自獨立地選自 H、C1-C3 烷基和鹵素；

R^{121}、R^{122} 各自獨立地選自 H、C1-C3 烷基；或者 R^{121}、R^{122} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 至 6 員含氮雜環基；

其中，所述環烷基、所述雜環基、所述芳基、所述雜芳基、所述 3 至 6 員含氮雜環基各自獨立地任選地被選自下組鹵素、羥基、硝基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 鹵代烷氧基的基團取代；

W 為 N 或 CR^{20}；其中，R^{20} 為 H、氰基、C1-C6 烷基、鹵素、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、環烷基、環烷基-O-、雜環基或雜環基-O-；其中，所述環烷基、所述雜環基各自獨立地任選地被

鹵素取代；

環 A(本文中所述環 A 是指)選自下組：芳基、雜芳基；

R^1 為環 A 上任意位置的取代基；n1 是 0、1、2、3、4 或 5；

各個 R^1 各自獨立地選自：C1-C6 烷基、鹵素、羥基、氰基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 鹵代烷氧基、氰基、$NR^{21}R^{22}$、$C(O)NR^{23}R^{24}$、CH_2R^{25}、$N=S(O)(C1\text{-}C6\ 烷基)_2$、S(O)C1-C6 烷基、$S(O)_2R^{26}$、-S-C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C2-C6 羥基炔基、C1-C6 氰基烷基、三唑基、-S-C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 羥基烷基、$-CH_2C(O)NR^{27}R^{28}$、-C2-C6 炔基-$NR^{29}R^{30}$、C2-C6 氘代炔基、(C1-C6 烷氧基)C1-C6 鹵代烷基-或環烷基；其中，所述環烷基任選地被鹵素或 C1-C6 烷基取代；其中，

R^{21} 為 H、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵代烷基、C(O)C1-C6 烷基或 C(O)OC1-C6 烷基；R^{22} 為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{21}、R^{22} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{23}、R^{24} 各自獨立地為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{23}、R^{24} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{25} 為羥基、氰基、雜環基、$NR^{251}R^{252}$、$C(O)NR^{253}R^{254}$ 或

SO_2C1-C6 烷基；其中，R^{251}、R^{252}、R^{253}、R^{254} 各自獨立地為 H 或 C1-C6 烷基；或者 R^{251}、R^{252} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；或者 R^{253}、R^{254} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{26} 為 C1-C6 烷基、C1-C6 鹵代烷基或 $NR^{261}R^{262}$；其中，R^{261}、R^{262} 各自獨立地為 H 或 C1-C6 烷基；或者 R^{261}、R^{262} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{27}、R^{28} 各自獨立地為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{27}、R^{28} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{29}、R^{30} 各自獨立地為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{29}、R^{30} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

Z 為 N 或 CR^2；其中，R^2 為 H、氰基、鹵素、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 鹵代烷氧基、C1-C6 氘代

烷氧基、$NR^{31}R^{32}$、C2-C4 炔基或 CH_2OR^{33}；其中，R^{31}、R^{32} 各自獨立地為氫或 C1-C6 烷基；或者 R^{31}、R^{32} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 至 6 員含氮雜環基；R^{33} 為氫或 C1-C6 烷基；

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c} 各自獨立地為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者

R^{3a} 與 R^{3b} 相連形成-CHR^{3a1}-或-$CHR^{3a2}CHR^{3a3}$-；R^{3c} 為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；R^{3a1}、R^{3a2}、R^{3a3} 各自獨立地為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者

R^{3a} 與 R^{3c} 相連形成-CHR^{3a1}-或-$CHR^{3a2}CHR^{3a3}$-；R^{3b} 為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；R^{3a1}、R^{3a2}、R^{3a3} 各自獨立地為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；

L_3 為一個鍵、O 或 NR^{34}；

R^6 為-L-6 到 10 員稠雜環基、-L-7 到 11 員螺雜環基、-L-螺環取代的 6 到 10 員稠雜環基、-L-螺環取代的 7 到 11 員螺雜環基、-L-并環取代的 6 到 10 員稠雜環基、-L-并環取代的 7 到 11 員螺雜環基或-L-螺環和并環取代的 6 到 10 員稠雜環基；

所述螺環取代的 6 到 10 員稠雜環基是指 6 到 10 員稠雜環基上任意 1 個或 2 個碳原子中同一碳原子上的 2 個氫原子同時被-$(CH_2)_{m4}$-、-$(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}$-或-$(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$ 取代從而形成螺環取代的 6 到 10 員稠雜環基；

所述螺環取代的 7 到 11 員螺雜環基是指 7 到 11 員螺雜環基上任意 1 個或 2 個碳原子中同一碳原子上的 2 個氫原子同時被-$(CH_2)_{m4}$-、-$(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}$-或-$(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$ 取代從而形成螺環取代的 7 到 11 員螺雜環基；

所述并環取代的 6 到 10 員稠雜環基是指 6 到 10 員稠雜環基上任意 1 對或 2 對相鄰碳原子中同一對碳原子中各自碳原子上的 1 個氫原子同時被 -$(CH_2)_{m4}$- 、 -$(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}$- 或 -$(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$取代從而形成并環取代的 6 到 10 員稠雜環基；或者所述并環取代的 6 到 10 員稠雜環基是指 6 到 10 員稠雜環基上任意 2 個非相鄰的碳原子上的氫原子被 -$(CH_2)_{m4}$-、-$(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}$-或-$(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$ 取代從而形成并環取代的 6 到 10 員稠雜環基；

所述并環取代的 7 到 11 員螺雜環基是指 7 到 11 員螺雜環基上任意 1 或 2 對相鄰碳原子中同一對碳原子中各自碳原子上的 1 個氫原子同時被 -$(CH_2)_{m4}$- 、 -$(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}$- 或 -$(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$取代從而形成并環取代的 7 到 11 員螺雜環基；或者所述并環取代的 7 到 11 員螺雜環基是指 7 到 11 員螺雜環基上任意 2 個非相鄰的碳原子上的氫原子被 -$(CH_2)_{m4}$-、-$(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}$-或-$(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$ 取代從而形成并環取代的 7 到 11 員螺雜環基；

所述螺環和并環取代的 6 到 10 員稠雜環基是指 6 到 10 員稠雜環基上任意 1 對相鄰碳原子中各自碳原子上的 1 個氫原子同時

被-$(CH_2)_{m4}$-、-$(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}$-或-$(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$取代從而形成并環取代且 6 到 10 員稠雜環基上的另外 1 個碳原子上的 2 個氫原子同時被-$(CH_2)_{m4}$-、-$(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}$-或-$(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$取代從而形成螺環取代，進而形成螺環和并環取代的 6 到 10 員稠雜環基；

所述 6 到 10 員稠雜環基、所述 7 到 11 員螺雜環基各自獨立地具有 1、2、3 或 4 個選自 $N(R^m)$、S、S(=O)、$S(=O)_2$、O 的雜原子作為環原子；

所述螺環取代的 6 到 10 員稠雜環基、所述螺環取代的 7 到 11 員螺雜環基、所述并環取代的 6 到 10 員稠雜環基、所述并環取代的 7 到 11 員螺雜環基、所述螺環和并環取代的 6 到 10 員稠雜環基各自獨立地具有 1、2、3、4 或 5 個選自 $N(R^m)$、S、S(=O)、$S(=O)_2$、O 的雜原子作為環原子；

R^n為氫、C1-C4 烷基、氘代 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、C3-C20 環烷基或 3 到 20 員雜環基；

R^m為無、氫、C1-C4 烷基、氘代 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、C3-C20 環烷基或 3 到 20 員雜環基；

其中，所述 6 到 10 員稠雜環基、所述 7 到 11 員螺雜環基各自獨立地為飽和的或部分不飽和的；當所述 6 到 10 員稠雜環基、所述 7 到 11 員螺雜環基為部分不飽和時，環上具有 1 個或 2 個雙鍵；

所述 6 到 10 員稠雜環基(所述 6 到 10 員稠雜環基是指-L-6

到 10 員稠雜環基、-L-螺環取代的 6 到 10 員稠雜環基、-L-并環取代的 6 到 10 員稠雜環基或-L-螺環和并環取代的 6 到 10 員稠雜環基中的 6 到 10 員稠雜環基)上任意 1 個或 2 個碳原子中同一碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被=$CR^{2a}R^{2b}$取代；所述 6 到 10 員稠雜環基任選地還被 1 個或多個 R^{6a}取代；

所述 7 到 11 員螺雜環基(所述 7 到 11 員螺雜環基是指-L-7 到 11 員螺雜環基、-L-螺環取代的 7 到 11 員螺雜環基或-L-并環取代的 7 到 11 員螺雜環基中的 7 到 11 員螺雜環基)上任意 1 個或 2 個碳原子中同一碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被=$CR^{2a}R^{2b}$取代；所述 7 到 11 員螺雜環基任選地還被 1 個或多個 R^{6a}取代；

其中，R^{2a}、R^{2b}各自獨立地為氫、鹵素、氰基、C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、C6-C10 芳基或 5 員或 6 員雜芳基；所述 C6-C10 芳基或 5 員或 6 員雜芳基任選地被 1、2、3 個選自鹵素、氰基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 鹵代烷基、C1-C4 鹵代烷氧基的基團取代；或者每一對 R^{2a}、R^{2b}各自獨立地與相連的碳原子共同構成 C3-C6 單環環烷基或 3 到 6 員單環雜環基；所述 C3-C6 單環環烷基或 3 到 6 員單環雜環基任選地被 1、2、3 個選自鹵素、氰基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 鹵代烷基、C1-C4 鹵代烷氧基、C6-C10 芳基、5 員或 6 員單環雜芳基的基團取代；

各個 R^{6a}各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C6 羥基烷基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 鹵代烯基、C2-C6 炔基、C2-C6 鹵代炔基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷氧基、C3-C6

環烷基、氰基、-Q-苯基、-Q-苯基-SO_2F、-NHC(O)苯基、-NHC(O)苯基-SO_2F、C1-C3 烷基取代的吡唑基、芳 C1-C3 烷基-、叔丁基二甲基甲矽氧基 CH_2-、-N(R^{6b})$_2$、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷基、(C1-C3 烷基)C(O)-、氧代、(C1-C3 鹵代烷基)C(O)-、-SO_2F、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷氧基、-CH_2OC(O)N(R^{6b})$_2$、-CH_2NHC(O)OC1-C6 烷基、-CH_2NHC(O)N(R^{6b})$_2$、-CH_2NHC(O)C1-C6 烷基、-CH_2(吡唑基)、-CH_2NHSO$_2$C1-C6 烷基、-C1-C3 烷基-OC(O)雜環基、-OC(O)N(R^{6b})$_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基(C1-C3 烷基)N(CH_3)$_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基、-OC(O)雜環基、-OC(O)C1-C6 烷基、-OC(O)C1-C6 鹵代烷基、-C1-C3 烷基-OC(O)C1-C6 烷基、-C1-C3 烷基-OC(O)C1-C6 鹵代烷基、-OC(O)苯基、-C1-C3 烷基-OC(O)苯基或-CH_2 雜環基；其中，上述基團中涉及的苯基任選地被-C(O)H 或 OH 取代；-C1-C3 烷基-雜環基中的雜環基任選地被氧代取代；Q 是一個鍵或 O；上述每個 R^{6b} 各自獨立地為氫、C1-C6 烷基、C1-C6 氘代烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者兩個 R^{6b} 各自獨立地與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；所述 C3-C6 環烷基任選地被 1 個或 2 個 C1-C6 烷基取代；

各個 m4 為 2、3 或 4；

各個 m5、m6、m7、m8 各自獨立地為 0、1、2 或 3；m5 和

m6 不同時為 0；m7 和 m8 不同時為 0；

或者

R^6 是氫、-$N(R^{34})_2$、雜環基、環烷基、C1-C6 烷基、-L-雜環基、-L-芳基、-L-雜芳基、-L-環烷基、-L-$N(R^{34})_2$、-L-NHC(=NH)NH_2、-L-$C(O)N(R^{34})_2$、-L-C1-C6 鹵代烷基、-L-OR^{34}、-L-$(CH_2OR^{34})(CH_2)_nOR^{34}$、-L-$NR^{34}C(O)$-芳基、-L-COOH 或 -L-C(O)OC1-C6 烷基；其中，所述雜環基、所述環烷基、所述-L-$NR^{34}C(O)$-芳基中的芳基、所述-L-雜環基中的雜環基、所述-L-環烷基的環烷基各自可任選地被一個或多個 R^{35} 取代或者任選地同一個碳原子上的兩個氫原子同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代成為環丙基或環丁基；所述-L-芳基中的芳基、所述-L-雜芳基中的雜芳基各自可任選地被一個或多個 R^{36} 取代；

其中，每個 L 各自獨立地為一個鍵、C1-C4 亞烷基或雜芳基；其中，所述 C1-C4 亞烷基任意碳原子上的或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵代烷基、C2-C4 亞烯基或 C2-C4 鹵代亞烯基取代；或者所述 C1-C4 亞烷基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-$(CH_2)_{m3}$-、-$(CH_2)_{m1}$-O-$(CH_2)_{m2}$-、-$(CH_2)_{m1}$-NR^9-$(CH_2)_{m2}$-取代從而形成環狀取代基；m3 為 1 或 2；各個 m1 各自獨立地為 0、1、2 或 3；各個 m2 各自獨立地為 0、1、2 或 3；且 m1、m2 不同時為 0；

R^9 為氫、C1-C6 烷基、C1-C6 氘代烷基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷基-羥基、C1-C6 烷基-氰基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷基

-C1-C6 烷氧基、C3-C6 單環環烷基、C3-C6 氘代環烷基或 C3-C6 鹵代環烷基；

每個 R^{35} 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C3 烷基、C2-C4 亞烯基、C2-C4 鹵代亞烯基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 烷氧基、C3-C6 環烷基、-C1-C3 烷基-C1-C3 烷氧基、-C1-C3 烷基-羥基、雜環基(例如 3 到 6 員雜環基)、氰基、-苯基、-苯基-SO_2F、-O-苯基、-O-苯基-SO_2F、-NHC(O)苯基、-NHC(O)苯基-SO_2F、C1-C3 烷基取代的吡唑基、芳 C1-C3 烷基-、叔丁基二甲基甲矽烷基 CH_2-、-$N(R^{34})_2$、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷基、(C1-C3 烷基)C(O)、氧代、(C1-C3 鹵代烷基)C(O)-、-SO_2F、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷氧基、-$CH_2OC(O)N(R^{34})_2$、-$CH_2NHC(O)$OC1-C6 烷基、-$CH_2NHC(O)N(R^{34})_2$、-$CH_2NHC(O)$C1-C6 烷基、-CH_2(吡唑基)、-CH_2NHSO_2C1-C6 烷基、-$CH_2OC(O)$雜環基、-$OC(O)N(R^{34})_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基(C1-C3 烷基)$N(CH_3)_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基、-OC(O)雜環基(例如-OC(O)-3 到 6 員雜環基)或-CH_2 雜環基(例如-CH_2-3 到 6 員雜環基)；其中，-NHC(O)苯基或-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基中的苯基任選地被-C(O)H 或 OH 取代；-CH_2 雜環基中的雜環基任選地被氧代取代；-C1-C3 烷基-上的氫原子被選自鹵素、氘、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵代烷基中的 1 個或 2 個基團取代；

每個 R^{36} 各自獨立地為鹵素、羥基、HC(O)-、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 鹵代烷基、C1-C4 羥基烷基或-$N(R^{34})_2$；

每個 R^{34} 各自獨立地為氫、C1-C3 烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者兩個 R^{34} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代。

【0005】 在一實施方案中，各個 R^{6a} 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C6 羥基烷基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 鹵代烯基、C2-C6 炔基、C2-C6 鹵代炔基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷氧基、C3-C6 環烷基、氰基、-Q-苯基、-Q-苯基-SO_2F、-NHC(O)苯基、-NHC(O)苯基-SO_2F、C1-C3 烷基取代的吡唑基、芳 C1-C3 烷基-、叔丁基二甲基甲矽氧基 CH_2-、-$N(R^{6b})_2$、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷基、(C1-C3 烷基)C(O)-、氧代、(C1-C3 鹵代烷基)C(O)-、-SO_2F、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷氧基、-$CH_2OC(O)N(R^{6b})_2$、-$CH_2NHC(O)OC1$-C6 烷基、-$CH_2NHC(O)N(R^{6b})_2$、-$CH_2NHC(O)C1$-C6 烷基、-CH_2(吡唑基)、-CH_2NHSO_2C1-C6 烷基、-C1-C3 烷基-OC(O)雜環基、-OC(O)$N(R^{6b})_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基(C1-C3 烷基)$N(CH_3)_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基、-OC(O)雜環基、-OC(O)C1-C6 烷基、-OC(O)C1-C6 鹵代烷基、-C1-C3 烷基-OC(O)C1-C6 烷基、-C1-C3 烷基-OC(O)C1-C6 鹵代烷基、-OC(O)苯基、-C1-C3 烷基-OC(O)苯基或-CH_2 雜環基；其中，上述基團中涉及的苯基任選地被-C(O)H 或 OH 取代；-C1-C3 烷基-雜環基中的雜環基任選地被氧代取代；Q 是一個鍵或 O；上述每個 R^{6b} 各自

獨立地為氫、C1-C6 烷基、C1-C6 氘代烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者兩個 R^{6b} 各自獨立地與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；所述 C3-C6 環烷基任選地被 1 個或 2 個 C1-C6 烷基取代。

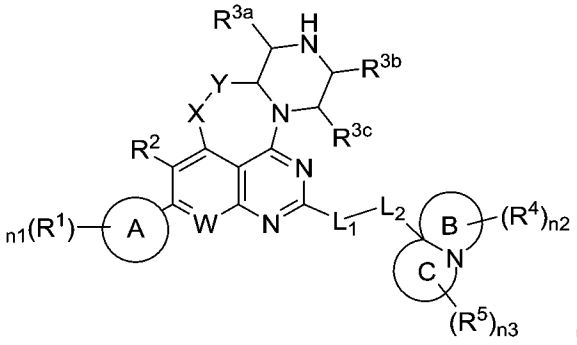
【0006】 在一實施方案中，各個 R^{6a} 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C3 羥基烷基、C1-C3 烷基、C2-C4 烯基、鹵代 C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、鹵代 C2-C4 炔基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 鹵代烷氧基、C3-C6 環烷基、氰基、-Q-苯基、-Q-苯基-SO_2F、-NHC(O)苯基、-NHC(O)苯基-SO_2F、C1-C3 烷基取代的吡唑基、芳 C1-C3 烷基-、叔丁基二甲基甲矽氧基 CH_2-、-$N(R^{6b})_2$、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷基、(C1-C3 烷基)C(O)-、氧代、(C1-C3 鹵代烷基)C(O)-、-SO_2F、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷氧基、-$CH_2OC(O)N(R^{6b})_2$、-$CH_2NHC(O)$OC1-C3 烷基、-$CH_2NHC(O)N(R^{6b})_2$、-$CH_2NHC(O)$C1-C3 烷基、-CH_2(吡唑基)、-CH_2NHSO_2C1-C3 烷基、-C1-C3 烷基-OC(O)雜環基、-$OC(O)N(R^{6b})_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基(C1-C3 烷基)$N(CH_3)_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基、-OC(O)雜環基、-OC(O) C1-C3 烷基、-OC(O)C1-C3 鹵代烷基、-C1-C3 烷基-OC(O)C1-C3 烷基、-C1-C3 烷基-OC(O)C1-C3 鹵代烷基、-OC(O)苯基、-C1-C3 烷基-OC(O)苯基或-CH_2 雜環基；其中，上述基團中涉及的苯基任選地被-C(O)H 或 OH 取代；-C1-C3 烷基-雜環基中

的雜環基任選地被氧代取代；Q 是一個鍵或 O；上述每個 R^{6b} 各自獨立地為氫、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者兩個 R^{6b} 各自獨立地與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；所述 C3-C6 環烷基任選地被 1 個或 2 個 C1-C6 烷基取代。

【0007】 在一實施方案中，各個 R^{6a} 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C3 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 鹵代烯基、C2-C4 炔基、C1-C3 鹵代烷基、C3-C6 環烷基、氰基、$-N(R^{6b})_2$；其中，上述每個 R^{6b} 各自獨立地為氫、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者兩個 R^{6b} 各自獨立地與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；所述 C3-C6 環烷基任選地被 1 個或 2 個甲基取代。

【0008】 在一實施方案中，各個 R^{6a} 各自獨立地為鹵素、羥基、甲基、乙基、丙基、乙烯基、鹵代乙烯基(例如單氟乙烯基、二氟乙烯基等)、乙炔基、丙炔基、鹵代甲基、鹵代乙基、環丙基、氰基、$-N(R^{6b})_2$；其中，上述每個 R^{6b} 各自獨立地為氫或甲基；所述環丙基任選地被 1 個或 2 個甲基取代。

【0009】 在一實施方案中，所述化合物如式(I)所示：



(I)

式中，

X、Y、W、環 A、R^1、n1、R^2 各自定義同前；

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c} 各自獨立地為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；

L_1 為一個鍵、O 或 NR^{34}；

L_2 為 C1-C4 亞烷基或雜芳基；其中，所述 C1-C4 亞烷基任意碳原子上的或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基取代；或者所述 C1-C4 亞烷基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-$(CH_2)_{m3}$-、-$(CH_2)_{m1}$-O-$(CH_2)_{m2}$-、-$(CH_2)_{m1}$-N-$(CH_2)_{m2}$-取代從而形成環狀取代基；m3 為 1 或 2；各個 m1 各自獨立地為 0、1、2 或 3；各個 m2 各自獨立地為 0、1、2 或 3；且 m1、m2 不同時為 0；

環 B 為 3 到 6 員含氮雜環基；

環 C 為 3 到 6 員含氮雜環基；

R^4 為環 B 上任意位置的取代基；n2 為 0、1、2 或 3；

R^5 為環 C 上任意位置的取代基；n3 為 0、1、2 或 3；

R^4、R^5 定義如下：

(a) 每個 R^4、每個 R^5 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C3 羥基烷基、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 鹵代烯基、C2-C4 亞烯基、C2-C4 鹵代亞烯基、氰基、-苯基、-苯基-SO_2F、-O-苯基、-O-苯基-SO_2F、-NHC(O)苯基、-NHC(O)苯基-SO_2F、C1-C3 烷基取代的吡唑基、芳 C1-C3 烷基-、叔丁基二甲基甲矽烷基 CH_2-、-$N(R^{34})_2$、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷基、(C1-C3 烷基)C(O)、氧代、(C1-C3 鹵代烷基)C(O)-、-SO_2F、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷氧基、-$CH_2OC(O)N(R^{34})_2$、-$CH_2NHC(O)OC$1-C6 烷基、-$CH_2NHC(O)N(R^{34})_2$、-$CH_2NHC(O)$C1-C6 烷基、-CH_2(吡唑基)、-CH_2NHSO_2C1-C6 烷基、-$CH_2OC(O)$雜環基、-$OC(O)N(R^{34})_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基(C1-C3 烷基)$N(CH_3)_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基、-OC(O)雜環基或-CH_2 雜環基；其中，-NHC(O)苯基或-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基中的苯基任選地被-C(O)H 或 OH 取代；-CH_2 雜環基中的雜環基任選地被氧代取代；或者

(b) 1 個 R^4 為-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-且與和它相連的碳原子共同構成環丙基或環丁基；其餘 R^4、每個 R^5 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C3 羥基烷基、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 鹵代烯基、C2-C4 亞烯基、C2-C4 鹵代亞烯基、氰基、-苯基、-苯基-SO_2F、-O-苯基、-O-苯基-SO_2F、-NHC(O)苯基、-NHC(O)苯基-SO_2F、C1-C3 烷基取代的吡唑基、芳 C1-C3

烷基-、叔丁基二甲基甲矽烷基 CH_2-、-$N(R^{34})_2$、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷基、(C1-C3 烷基)C(O)、氧代、(C1-C3 鹵代烷基)C(O)-、-SO_2F、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷氧基、-$CH_2OC(O)N(R^{34})_2$、-$CH_2NHC(O)OC$1-C6 烷基、-$CH_2NHC(O)N(R^{34})_2$、-$CH_2NHC(O)$C1-C6 烷基、-CH_2(吡唑基)、-CH_2NHSO_2C1-C6 烷基、-$CH_2OC(O)$雜環基、-$OC(O)N(R^{34})_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基(C1-C3 烷基)$N(CH_3)_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基、-OC(O)雜環基或-CH_2雜環基；其中，-NHC(O)苯基或-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基中的苯基任選地被-C(O)H 或 OH 取代；-CH_2 雜環基中的雜環基任選地被氧代取代；或者

(c) 1 個 R^5 為-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-且與和它相連的碳原子共同構成環丙基或環丁基；其餘 R^5、每個 R^4 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C3 羥基烷基、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 鹵代烯基、C2-C4 亞烯基、C2-C4 鹵代亞烯基、氰基、-苯基、-苯基-SO_2F、-O-苯基、-O-苯基-SO_2F、-NHC(O)苯基、-NHC(O)苯基-SO_2F、C1-C3 烷基取代的吡唑基、芳 C1-C3 烷基-、叔丁基二甲基甲矽烷基 CH_2-、-$N(R^{34})_2$、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷基、(C1-C3 烷基)C(O)、氧代、(C1-C3 鹵代烷基)C(O)-、-SO_2F、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷氧基、-$CH_2OC(O)N(R^{34})_2$、-$CH_2NHC(O)OC$1-C6 烷基、-$CH_2NHC(O)N(R^{34})_2$、-$CH_2NHC(O)$C1-C6 烷基、-CH_2(吡唑基)、-CH_2NHSO_2C1-C6 烷基、-$CH_2OC(O)$雜環

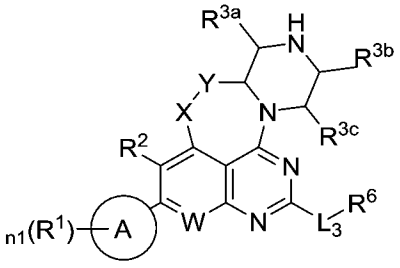
基、-OC(O)N(R^{34})$_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基(C1-C3 烷基)N(CH_3)$_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基、-OC(O)雜環基或-CH_2雜環基；其中，-NHC(O)苯基或-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基中的苯基任選地被-C(O)H 或 OH 取代；-CH_2雜環基中的雜環基任選地被氧代取代；或者

(d) 1 個 R^4 為-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-且與和它相連的碳原子共同構成環丙基或環丁基；1 個 R^5 為-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-且與和它相連的碳原子共同構成環丙基或環丁基；其餘 R^4、其餘 R^5 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C3 羥基烷基、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵代烷基、C2-C4 亞烯基、C2-C4 鹵代亞烯基、C1-C3 烷氧基、C2-C6 烯基、C2-C6 鹵代烯基、氰基、-苯基、-苯基-SO_2F、-O-苯基、-O-苯基-SO_2F、-NHC(O)苯基、-NHC(O)苯基-SO_2F、C1-C3 烷基取代的吡唑基、芳 C1-C3 烷基-、叔丁基二甲基甲矽烷基 CH_2-、-N(R^{34})$_2$、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷基、(C1-C3 烷基)C(O)、氧代、(C1-C3 鹵代烷基)C(O)-、-SO_2F、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷氧基、-CH_2OC(O)N(R^{34})$_2$、-CH_2NHC(O)OC1-C6 烷基、-CH_2NHC(O)N(R^{34})$_2$、-CH_2NHC(O)C1-C6 烷基、-CH_2(吡唑基)、-CH_2NHSO_2C1-C6 烷基、-CH_2OC(O)雜環基、-OC(O)N(R^{34})$_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基(C1-C3 烷基)N(CH_3)$_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基、-OC(O)雜環基或-CH_2雜環基；其中，-NHC(O)苯基或-OC(O)NH(C1-C3 烷

基)O(C1-C3 烷基)苯基中的苯基任選地被-C(O)H 或 OH 取代；-CH_2雜環基中的雜環基任選地被氧代取代；

每個 R^{34} 各自獨立地為氫、C1-C3 烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者兩個 R^{34} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代。

【0010】 在一實施方案中，所述化合物如式(II)所示：



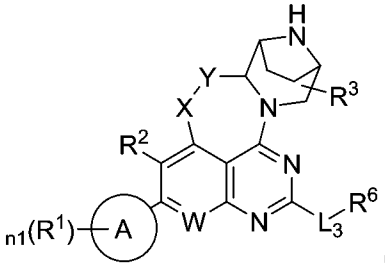
(II)

式中，X、Y、W、環 A、R^1、n1、R^2、L_3、R^6 各自定義同前；

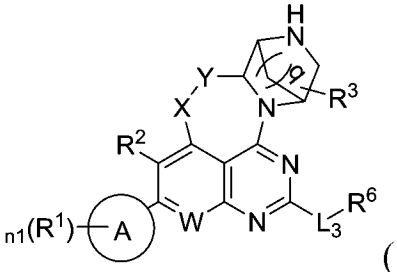
R^{3a} 與 R^{3b} 相連形成-CHR^{3a1}-或-$CHR^{3a2}CHR^{3a3}$-；R^{3c} 為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；R^{3a1}、R^{3a2}、R^{3a3} 各自獨立地為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者

R^{3a} 與 R^{3c} 相連形成-CHR^{3a1}-或-$CHR^{3a2}CHR^{3a3}$-；R^{3b} 為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；R^{3a1}、R^{3a2}、R^{3a3} 各自獨立地為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基。

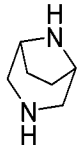
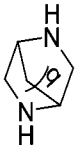
【0011】 在一實施方案中，所述化合物如式(II-1)或式(II-2)所示：



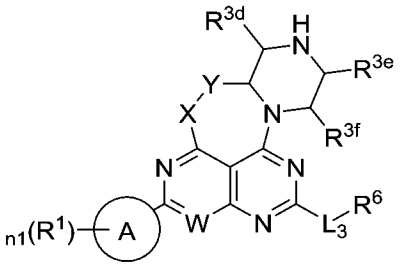
(II-1)



(II-2)

各式中，q 為 1 或 2；R^3 為橋環(本文中，R^3 所處的橋環通常是指如  或  的橋環。)上任意位置的取代基且各自獨立地為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；R^1、n1、環 A、R^2、X、Y、W、L_3、R^6 各自基團定義同前。

【0012】 在一實施方案中，所述化合物如式(III)所示：



(III)

式中，X、Y、W、環 A、R^1、n1、L_3、R^6 各自定義同前；

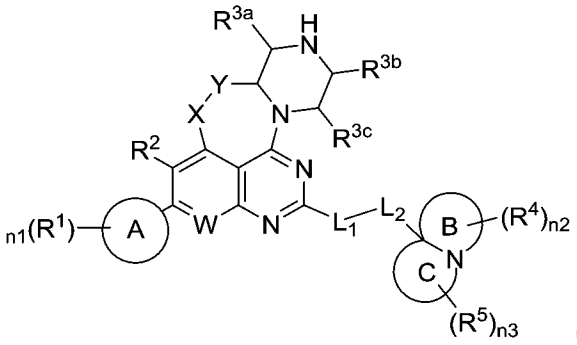
R^{3d}、R^{3e}、R^{3f} 各自獨立地為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者

R^{3d} 與 R^{3e} 相連形成-CHR^{3d1}-或-$CHR^{3d2}CHR^{3d3}$-；R^{3f} 為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；R^{3d1}、R^{3d2}、R^{3d3} 各自獨立地為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者

R^{3d} 與 R^{3f} 相連形成-CHR^{3f1}-或-$CHR^{3f2}CHR^{3f3}$-；R^{3e} 為氫、鹵

素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；R^{3f1}、R^{3f2}、R^{3f3} 各自獨立地為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基。

【0013】 在一實施方案中，本發明提供了一種式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體或溶劑化物：



(I)

式中，X 為 O 或 NR^{11}；其中，R^{11} 選自 H 和 C1-C6 烷基；

Y 為 $CR^{12}R^{13}$、$CR^{14}R^{15}CR^{16}R^{17}$、C(O)或 $C(O)CR^{18}R^{19}$；其中，R^{12}、R^{13}、R^{14} 和 R^{15} 各自獨立地選自 H、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基和 C1-C3 鹵代烷基；R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19} 各自獨立地選自 H、C1-C3 烷基和鹵素；

W 為 N 或 CR^{20}；其中，R^{20} 為 H、氰基、C1-C6 烷基、鹵素、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、環烷基、環烷基-O-、雜環基或雜環基-O-；其中，所述環烷基、所述雜環基各自獨立地被鹵素取代；

環 A 選自下組：芳基、雜芳基；

R^1 為環 A 上任意位置的取代基；各個 R^1 各自獨立地選自：C1-C6 烷基、鹵素、羥基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷基、C1-

C6 鹵代烷氧基、氰基、$NR^{21}R^{22}$、$C(O)NR^{23}R^{24}$、CH_2R^{25}、$N=S(O)(C1\text{-}C6\text{ 烷基})_2$、S(O)C1-C6 烷基、$S(O)_2R^{26}$、-S-C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C2-C6 羥基炔基、C1-C6 氰基烷基、三唑基、-S-C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 羥基烷基、$-CH_2C(O)NR^{27}R^{28}$、-C2-C6 炔基 $NR^{29}R^{30}$、C2-C6 氘代炔基、(C1-C6 烷氧基)C1-C6 鹵代烷基-或環烷基；其中，所述環烷基任選地被鹵素或 C1-C6 烷基取代；其中，

R^{21} 為 H、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵代烷基、C(O)C1-C6 烷基或 C(O)OC1-C6 烷基；R^{22} 為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{21}、R^{22} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{23}、R^{24} 各自獨立地為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{23}、R^{24} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{25} 為羥基、氰基、雜環基、$NR^{251}R^{252}$、$C(O)NR^{253}R^{254}$ 或 SO_2C1-C6 烷基；其中，R^{251}、R^{252}、R^{253}、R^{254} 各自獨立地為 H 或 C1-C6 烷基；R^{251}、R^{252} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；R^{253}、R^{254} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3

到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{26} 為 C1-C6 烷基、C1-C6 鹵代烷基或 $NR^{261}R^{262}$；其中，R^{261}、R^{262} 各自獨立地為 H 或 C1-C6 烷基；或者 R^{261}、R^{262} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{27}、R^{28} 各自獨立地為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{27}、R^{28} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{29}、R^{30} 各自獨立地為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{29}、R^{30} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

n1 是 0、1、2 或 3；

R^2 為 H、氰基、鹵素、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 鹵代烷氧基、C1-C6 氘代烷氧基、$NR^{31}R^{32}$、C2-C4 炔基或 CH_2OR^{33}；其中，R^{31}、R^{32}、R^{33} 各自獨立地為氫或 C1-C6 烷基；

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c} 各自獨立地為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；

L_1 為一個鍵、O 或 NR^{34}；

L_2 為 C1-C4 亞烷基或雜芳基；其中，所述 C1-C4 亞烷基任意碳原子上的或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基取代；或者所述 C1-C4 亞烷基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-$(CH_2)_{m3}$-、-$(CH_2)_{m1}$-O-$(CH_2)_{m2}$-、-$(CH_2)_{m1}$-N-$(CH_2)_{m2}$-取代從而形成環狀取代基；m3 為 1 或 2；各個 m1 各自獨立地為 0、1、2 或 3；各個 m2 各自獨立地為 0、1、2 或 3；且 m1、m2 不同時為 0；

環 B 為 3 到 6 員含氮雜環基；

環 C 為 3 到 6 員含氮雜環基；

R^4 為環 B 上任意位置的取代基；n2 為 0、1、2 或 3；

R^5 為環 C 上任意位置的取代基；n3 為 0、1、2 或 3；

R^4、R^5 定義如下：

(a)每個 R^4、每個 R^5 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C3 羥基烷基、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 烷氧基、氰基、-苯基、-苯基-SO_2F、-O-苯基、-O-苯基-SO_2F、-NHC(O)苯基、-NHC(O)苯基-SO_2F、C1-C3 烷基取代的吡唑基、芳 C1-C3 烷基-、叔丁基二甲基甲矽烷基 CH_2-、-$N(R^{34})_2$、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷基、(C1-C3 烷基)C(O)、氧代、(C1-C3 鹵代烷基)C(O)-、-SO_2F、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷氧基、-$CH_2OC(O)N(R^{34})_2$、-$CH_2NHC(O)$OC1-C6 烷基、-$CH_2NHC(O)N(R^{34})_2$、-$CH_2NHC(O)$C1-C6 烷基、-CH_2(吡唑基)、-CH_2NHSO_2C1-C6 烷基、-$CH_2OC(O)$雜環基、-$OC(O)N(R^{34})_2$、-

OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基(C1-C3 烷基)$N(CH_3)_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基、-OC(O)雜環基或-CH_2 雜環基；其中，-NHC(O)苯基或-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基中的苯基任選地被-C(O)H 或 OH 取代；-CH_2 雜環基中的雜環基任選地被氧代取代；或者，

(b) 1 個 R^4 為-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-且與和它相連的碳原子共同構成環丙基或環丁基；其餘 R^4、每個 R^5 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C3 羥基烷基、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 烷氧基、氰基、-苯基、-苯基-SO_2F、-O-苯基、-O-苯基-SO_2F、-NHC(O)苯基、-NHC(O)苯基-SO_2F、C1-C3 烷基取代的吡唑基、芳 C1-C3 烷基-、叔丁基二甲基甲矽烷基 CH_2-、-$N(R^{34})_2$、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷基、(C1-C3 烷基)C(O)、氧代、(C1-C3 鹵代烷基)C(O)-、-SO_2F、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷氧基、-$CH_2OC(O)N(R^{34})_2$、-$CH_2NHC(O)OC1$-C6 烷基、-$CH_2NHC(O)N(R^{34})_2$、-$CH_2NHC(O)C1$-C6 烷基、-CH_2(吡唑基)、-CH_2NHSO_2C1-C6 烷基、-$CH_2OC(O)$雜環基、-$OC(O)N(R^{34})_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基(C1-C3 烷基)$N(CH_3)_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基、-OC(O)雜環基或-CH_2 雜環基；其中，-NHC(O)苯基或-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基中的苯基任選地被-C(O)H 或 OH 取代；-CH_2 雜環基中的雜環基任選地被氧代取代；或者

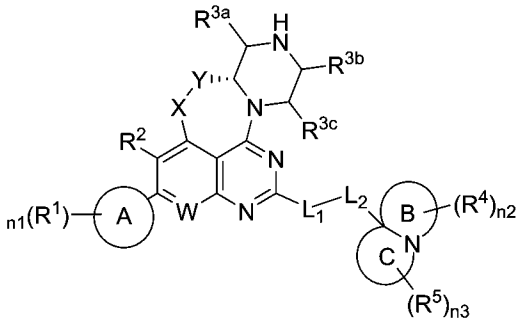
(c) 1 個 R^5 為-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-且與和它相連的碳原子共同構成環丙基或環丁基；其餘 R^5、每個 R^4 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C3 羥基烷基、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 烷氧基、氰基、-苯基、-苯基-SO_2F、-O-苯基、-O-苯基-SO_2F、-NHC(O)苯基、-NHC(O)苯基-SO_2F、C1-C3 烷基取代的吡唑基、芳 C1-C3 烷基-、叔丁基二甲基甲矽烷基 CH_2-、-$N(R^{34})_2$、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷基、(C1-C3 烷基)C(O)、氧代、(C1-C3 鹵代烷基)C(O)-、-SO_2F、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷氧基、-$CH_2OC(O)N(R^{34})_2$、-$CH_2NHC(O)OC$1-C6 烷基、-$CH_2NHC(O)N(R^{34})_2$、-$CH_2NHC(O)$C1-C6 烷基、-CH_2(吡唑基)、-CH_2NHSO_2C1-C6 烷基、-$CH_2OC(O)$雜環基、-$OC(O)N(R^{34})_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基(C1-C3 烷基)$N(CH_3)_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基、-OC(O)雜環基或-CH_2雜環基；其中，-NHC(O)苯基或-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基中的苯基任選地被-C(O)H 或 OH 取代；-CH_2 雜環基中的雜環基任選地被氧代取代；或者

(d) 1 個 R^4 為-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-且與和它相連的碳原子共同構成環丙基或環丁基；1 個 R^5 為-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-且與和它相連的碳原子共同構成環丙基或環丁基；其餘 R^4、其餘 R^5 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C3 羥基烷基、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 烷氧基、氰基、-苯基、-苯基-SO_2F、-O-苯基、-O-苯基-SO_2F、-NHC(O)苯基、-NHC(O)苯基-SO_2F、C1-C3 烷基取

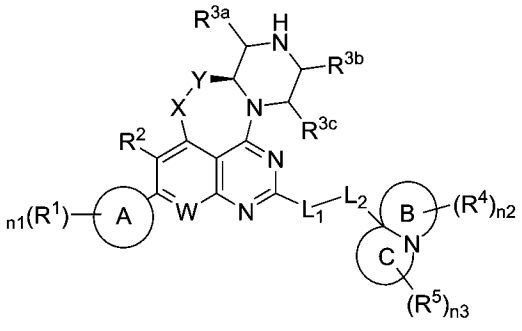
代的吡唑基、芳 C1-C3 烷基-、叔丁基二甲基甲矽烷基 CH_2-、-$N(R^{34})_2$、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷基、(C1-C3 烷基)C(O)、氧代、(C1-C3 鹵代烷基)C(O)-、-SO_2F、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷氧基、-$CH_2OC(O)N(R^{34})_2$、-$CH_2NHC(O)$OC1-C6 烷基、-$CH_2NHC(O)N(R^{34})_2$、-$CH_2NHC(O)$C1-C6 烷基、-CH_2(吡唑基)、-CH_2NHSO_2C1-C6 烷基、-$CH_2OC(O)$雜環基、-$OC(O)N(R^{34})_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基(C1-C3 烷基)$N(CH_3)_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基、-OC(O)雜環基或-CH_2 雜環基；其中，-NHC(O)苯基或-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基中的苯基任選地被-C(O)H 或 OH 取代；-CH_2 雜環基中的雜環基任選地被氧代取代；

每個 R^{34} 各自獨立地為氫、C1-C3 烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者兩個 R^{34} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代。

【0014】 在一實施方案中，所述化合物如式(I-1)或式(I-2)所示：



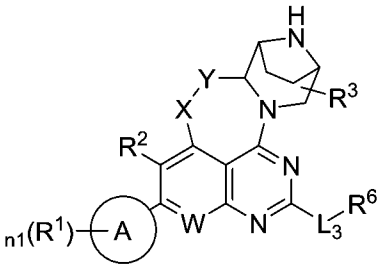
(I-1)



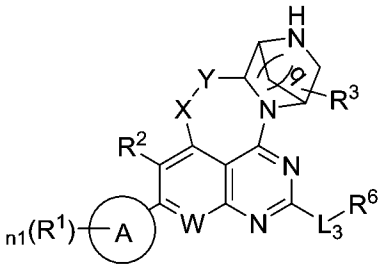
(I-2)

各式中，X、Y、W、R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^4、R^5、n1、n2、n3、L_1、L_2、環 A、環 B、環 C 各自定義同式(I)。

【0015】 在一實施方案中，本發明提供了一種式(II-1)或式(II-2)的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體或溶劑化物：



(II-1)



(II-2)

各式中，

q 為 1 或 2；

X 為 O 或 NR^{11}；其中，R^{11} 選自 H 和 C1-C6 烷基；

Y 為 $CR^{12}R^{13}$、$CR^{14}R^{15}CR^{16}R^{17}$、C(O)或 $C(O)CR^{18}R^{19}$；其中，R^{12}、R^{13}、R^{14} 和 R^{15} 各自獨立地選自 H、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基和 C1-C3 鹵代烷基；R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19} 各自獨立地選自 H、C1-C3 烷基和鹵素；

W 為 N 或 CR^{20}；其中，R^{20} 為 H、氰基、C1-C6 烷基、鹵素、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、環烷基、環烷基-O-、雜環基或雜環基-O-；其中，所述環烷基、所述雜環基各自獨立地被鹵素取代；

環 A 選自下組：芳基、雜芳基；

R^1 為環 A 上任意位置的取代基；各個 R^1 各自獨立地選自：C1-C6 烷基、鹵素、羥基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 鹵代烷氧基、氰基、$NR^{21}R^{22}$、$C(O)NR^{23}R^{24}$、CH_2R^{25}、N=S(O)(C1-C6 烷基)$_2$、S(O)C1-C6 烷基、$S(O)_2R^{26}$、-S-C1-C6 烷基、C2-C6 烯

基、C2-C6 炔基、C2-C6 羥基炔基、C1-C6 氰基烷基、三唑基、-S-C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 羥基烷基、-$CH_2C(O)NR^{27}R^{28}$、-C2-C6 炔基 $NR^{29}R^{30}$、C2-C6 氘代炔基、(C1-C6 烷氧基)C1-C6 鹵代烷基-或環烷基；其中，所述環烷基任選地被鹵素或 C1-C6 烷基取代；其中，

R^{21} 為 H、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵代烷基、C(O)C1-C6 烷基或 C(O)OC1-C6 烷基；R^{22} 為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{21}、R^{22} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{23}、R^{24} 各自獨立地為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{23}、R^{24} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{25} 為羥基、氰基、雜環基、$NR^{251}R^{252}$、$C(O)NR^{253}R^{254}$ 或 SO_2C1-C6 烷基；其中，R^{251}、R^{252}、R^{253}、R^{254} 各自獨立地為 H 或 C1-C6 烷基；R^{251}、R^{252} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；R^{253}、R^{254} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{26} 為 C1-C6 烷基、C1-C6 鹵代烷基或 $NR^{261}R^{262}$；其中，R^{261}、R^{262} 各自獨立地為 H 或 C1-C6 烷基；或者 R^{261}、R^{262} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{27}、R^{28} 各自獨立地為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{27}、R^{28} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{29}、R^{30} 各自獨立地為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{29}、R^{30} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

n1 是 0、1、2 或 3；

R^2 為 H、氰基、鹵素、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 鹵代烷氧基、C1-C6 氘代烷氧基、$NR^{31}R^{32}$、C2-C4 炔基或 CH_2OR^{33}；其中，R^{31}、R^{32}、R^{33} 各自獨立地為氫或 C1-C6 烷基；

R^3 為橋環上任意位置的取代基且為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；

L_3 為一個鍵、O 或 NR^{34}；

R^6 為-L-6 到 10 員稠雜環基、-L-7 到 11 員螺雜環基、-L-螺環

取代的 6 到 10 員稠雜環基、-L-螺環取代的 7 到 11 員螺雜環基、-L-并環取代的 6 到 10 員稠雜環基、-L-并環取代的 7 到 11 員螺雜環基或-L-螺環和并環取代的 6 到 10 員稠雜環基；

所述螺環取代的 6 到 10 員稠雜環基是指 6 到 10 員稠雜環基上任意 1 個或 2 個碳原子中同一碳原子上的 2 個氫原子同時被-$(CH_2)_{m4}$-、-$(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}$-或-$(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$ 取代從而形成螺環取代的 6 到 10 員稠雜環基；

所述螺環取代的 7 到 11 員螺雜環基是指 7 到 11 員螺雜環基上任意 1 個或 2 個碳原子中同一碳原子上的 2 個氫原子同時被-$(CH_2)_{m4}$-、-$(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}$-或-$(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$ 取代從而形成螺環取代的 7 到 11 員螺雜環基；

所述并環取代的 6 到 10 員稠雜環基是指 6 到 10 員稠雜環基上任意 1 對或 2 對相鄰碳原子中同一對碳原子中各自碳原子上的 1 個氫原子同時被 -$(CH_2)_{m4}$- 、 -$(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}$- 或 -$(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$取代從而形成并環取代的 6 到 10 員稠雜環基；或者所述并環取代的 6 到 10 員稠雜環基是指 6 到 10 員稠雜環基上任意 2 個非相鄰的碳原子上的氫原子被 -$(CH_2)_{m4}$-、-$(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}$-或-$(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$ 取代從而形成并環取代的 6 到 10 員稠雜環基；

所述并環取代的 7 到 11 員螺雜環基是指 7 到 11 員螺雜環基上任意 1 或 2 對相鄰碳原子中同一對碳原子中各自碳原子上的 1 個氫原子同時被 -$(CH_2)_{m4}$- 、 -$(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}$- 或 -

$(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$取代從而形成并環取代的 7 到 11 員螺雜環基；或者所述并環取代的 7 到 11 員螺雜環基是指 7 到 11 員螺雜環基上任意 2 個非相鄰的碳原子上的氫原子被$-(CH_2)_{m4}-$、$-(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}-$或$-(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$取代從而形成并環取代的 7 到 11 員螺雜環基；

所述螺環和并環取代的 6 到 10 員稠雜環基是指 6 到 10 員稠雜環基上任意 1 對相鄰碳原子中各自碳原子上的 1 個氫原子同時被$-(CH_2)_{m4}-$、$-(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}-$或$-(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$取代從而形成并環取代且 6 到 10 員稠雜環基上的另外 1 個碳原子上的 2 個氫原子同時被$-(CH_2)_{m4}-$、$-(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}-$或$-(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$取代從而形成螺環取代進而形成螺環和并環取代的 6 到 10 員稠雜環基；

所述 6 到 10 員稠雜環基或所述 7 到 11 員螺雜環基具有 1、2、3 或 4 個選自 $N(R^m)$、S、$S(=O)$、$S(=O)_2$、O 的雜原子作為環原子；

所述螺環取代的 6 到 10 員稠雜環基、所述螺環取代的 7 到 11 員螺雜環基、所述并環取代的 6 到 10 員稠雜環基、所述并環取代的 7 到 11 員螺雜環基或所述螺環和并環取代的 6 到 10 員稠雜環基各自獨立地具有 1、2、3、4 或 5 個選自 $N(R^m)$、S、$S(=O)$、$S(=O)_2$、O 的雜原子作為環原子；

R^n為氫、C1-C4 烷基、氘代 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、C3-C20 環烷基或 3 到 20 員雜環基；

R^m為無、氫、C1-C4 烷基、氘代 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、C3-C20 環烷基或 3 到 20 員雜環基；

其中，所述 6 到 10 員稠雜環基或所述 7 到 11 員螺雜環基為飽和的或部分不飽和的；當所述 6 到 10 員稠雜環基或所述 7 到 11 員螺雜環基為部分不飽和時，環上具有 1 個或 2 個雙鍵；所述 6 到 10 員稠雜環基或所述 7 到 11 員螺雜環基上任意 1 個或 2 個碳原子中同一碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被$=CR^{2a}R^{2b}$取代；所述 6 到 10 員稠雜環基或所述 7 到 11 員螺雜環基還任選地被 1 個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{6a}取代；

其中，R^{2a}、R^{2b}各自獨立地為氫、鹵素、氰基、C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、C6-C10 芳基或 5 員或 6 員雜芳基；所述 C6-C10 芳基或 5 員或 6 員雜芳基任選地被 1、2、3 個選自鹵素、氰基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 鹵代烷基、C1-C4 鹵代烷氧基的基團取代；或者每一對 R^{2a}、R^{2b} 各自獨立地與相連的碳原子共同構成 C3-C6 單環環烷基或 3 到 6 員單環雜環基；所述 C3-C6 單環環烷基或 3 到 6 員單環雜環基任選地被 1、2、3 個選自鹵素、氰基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 鹵代烷基、C1-C4 鹵代烷氧基、C6-C10 芳基、5 員或 6 員單環雜芳基的基團取代；

各個 R^{6a} 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C6 羥基烷基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷氧基、氰基、-Q-苯基、-Q-苯基-SO_2F、-NHC(O)苯基、-NHC(O)苯基-SO_2F、C1-C3 烷基取代的吡唑基、芳 C1-C3 烷基-、

叔丁基二甲基甲矽氧基 CH_2-、-N(R^{6b})$_2$、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷基、(C1-C3 烷基)C(O)-、氧代、(C1-C3 鹵代烷基)C(O)-、-SO_2F、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷氧基、-$CH_2OC(O)N(R^{6b})_2$、-$CH_2NHC(O)OC1$-C6 烷基、-$CH_2NHC(O)N(R^{6b})_2$、-$CH_2NHC(O)C1$-C6 烷基、-CH_2(吡唑基)、-CH_2NHSO_2C1-C6 烷基、-C1-C3 烷基-OC(O)雜環基、-OC(O)N(R^{6b})$_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基(C1-C3 烷基)N(CH_3)$_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基、-OC(O)雜環基、-OC(O)C1-C6 烷基、-OC(O)C1-C6 鹵代烷基、-C1-C3 烷基-OC(O)C1-C6 烷基、-C1-C3 烷基-OC(O)C1-C6 鹵代烷基、-OC(O)苯基、-C1-C3 烷基-OC(O)苯基或-CH_2雜環基；其中，上述基團中涉及的苯基任選地被-C(O)H 或 OH 取代；-C1-C3 烷基-雜環基中的雜環基任選地被氧代取代；Q 是一個鍵或 O；上述每個 R^{6b} 各自獨立地為氫、C1-C6 烷基、C1-C6 氘代烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者兩個 R^{6b} 各自獨立地與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

各個 m4 為 2、3 或 4；

各個 m5、m6、m7、m8 各自獨立地為 0、1、2 或 3；m5 和 m6 不同時為 0；m7 和 m8 不同時為 0；

或者

R^6 是氫、-N(R^{34})$_2$、雜環基、C1-C6 烷基、-L-雜環基、-L-芳

基、-L-雜芳基、-L-環烷基、-L-$N(R^{34})_2$、-L-$NHC(=NH)NH_2$、-L-$C(O)N(R^{34})_2$、-L-C1-C6 鹵代烷基、-L-OR^{34}、-L-$(CH_2OR^{34})(CH_2)_nOR^{34}$、-L-$NR^{34}C(O)$-芳基、-L-COOH 或-L-C(O)OC1-C6 烷基；其中，所述雜環基、所述-L-$NR^{34}C(O)$-芳基中的芳基、所述-L-雜環基中的雜環基、所述-L-環烷基的環烷基各自可任選地被一個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{35}取代或者任選地同一個碳原子上的兩個氫原子同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代成為環丙基或環丁基；所述-L-芳基中的芳基、所述-L-雜芳基中的雜芳基各自可任選地被一個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{36}取代；

其中，每個 L 各自獨立地為一個鍵、C1-C4 亞烷基或雜芳基；其中，所述 C1-C4 亞烷基任意碳原子上的或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基取代；或者所述 C1-C4 亞烷基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-$(CH_2)_{m3}$-、-$(CH_2)_{m1}$-O-$(CH_2)_{m2}$-、-$(CH_2)_{m1}$-NR^9-$(CH_2)_{m2}$-取代從而形成環狀取代基；m3 為 1 或 2；各個 m1 各自獨立地為 0、1、2 或 3；各個 m2 各自獨立地為 0、1、2 或 3；且 m1、m2 不同時為 0；

R^9為氫、C1-C6 烷基、C1-C6 氘代烷基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷基-羥基、C1-C6 烷基-氰基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷基-C1-C6 烷氧基、C3-C6 單環環烷基、C3-C6 氘代環烷基或 C3-C6 鹵代環烷基；

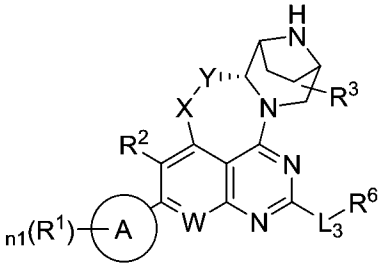
每個 R^{35} 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 烷氧基、C3-C6 環烷基、-C1-C3 烷基-C1-C3 烷氧基、-C1-C3 烷基-羥基、雜環基(例如 3 到 6 員雜環基)、氰基、-苯基、-苯基-SO_2F、-O-苯基、-O-苯基-SO_2F、-NHC(O)苯基、-NHC(O)苯基-SO_2F、C1-C3 烷基取代的吡唑基、芳 C1-C3 烷基-、叔丁基二甲基甲矽烷基 CH_2-、-$N(R^{34})_2$、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷基、(C1-C3 烷基)C(O)、氧代、(C1-C3 鹵代烷基)C(O)-、-SO_2F、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷氧基、-$CH_2OC(O)N(R^{34})_2$、-$CH_2NHC(O)$OC1-C6 烷基、-$CH_2NHC(O)N(R^{34})_2$、-$CH_2NHC(O)$C1-C6 烷基、-CH_2(吡唑基)、-CH_2NHSO_2C1-C6 烷基、-$CH_2OC(O)$雜環基、-$OC(O)N(R^{34})_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基(C1-C3 烷基)$N(CH_3)_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基、-OC(O)雜環基(例如-OC(O)-3 到 6 員雜環基)或-CH_2 雜環基(例如-CH_2-3 到 6 員雜環基)；其中，-NHC(O)苯基或-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基中的苯基任選地被-C(O)H 或 OH 取代；-CH_2 雜環基中的雜環基任選地被氧代取代；-C1-C3 烷基-上的氫原子被選自鹵素、氘、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵代烷基中的 1 個或 2 個基團取代；

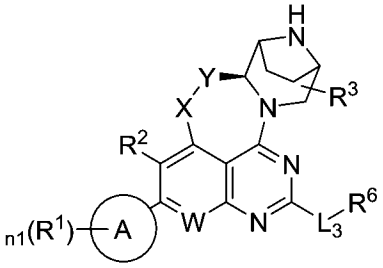
每個 R^{36} 各自獨立地為鹵素、羥基、HC(O)-、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 鹵代烷基、C1-C4 羥基烷基或-$N(R^{34})_2$；

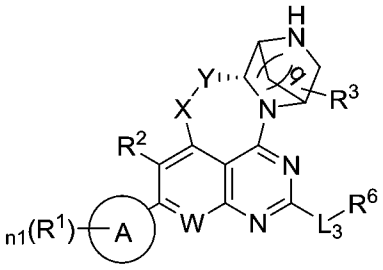
每個 R^{34} 各自獨立地為氫、C1-C3 烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者兩個 R^{34} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環

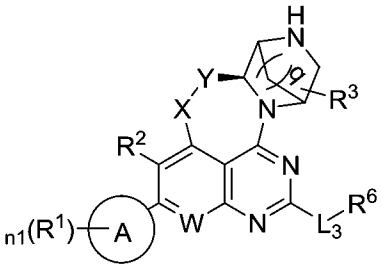
基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代。

【0016】 在一實施方案中，所述化合物如式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-2A)、式(II-2B)所示：


(II-1A)

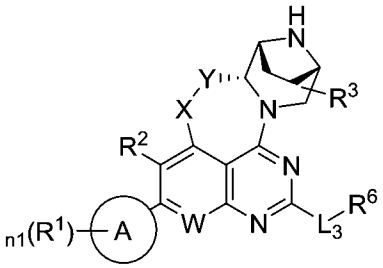

(II-1B)

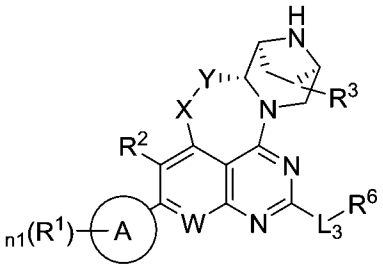

(II-2A)

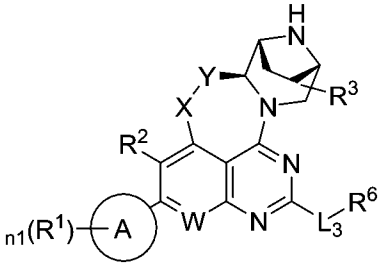

(II-2B)

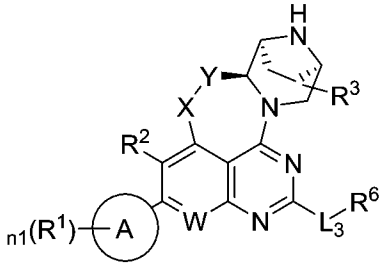
各式中，X、Y、W、R^1、R^2、R^3、R^6、n1、L_3、q、環 A 各自定義同式(II-1)或式(II-2)。

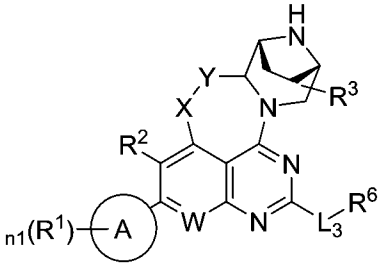
【0017】 在一實施方案中，所述化合物如式(II-1A1)、式(II-1A2)、式(II-1B1)、式(II-1B2)、式(II-1C1)或式(II-1C2)所示：


(II-1A1)

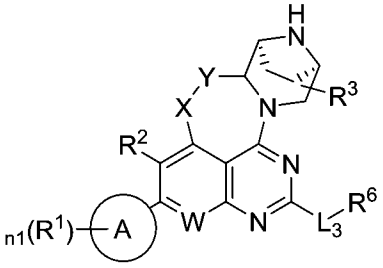

(II-1A2)


(II-1B1)


(II-1B2)



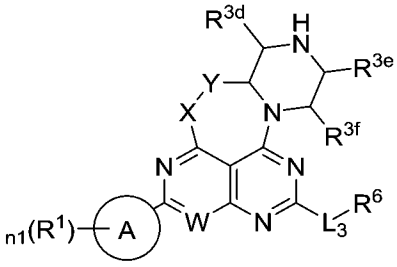
(II-1C1)



(II-1C2)

各式中，X、Y、W、R^1、R^2、R^3、R^6、n1、L_3、環 A 各自定義同式(II-1)或式(II-2)。

【0018】 在一實施方案中，本發明提供了一種式(III)的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體或溶劑化物：



(III)

式中，

X 為 O 或 NR^{11}；其中，R^{11} 選自 H 和 C1-C6 烷基；

Y 為 $CR^{12}R^{13}$、$CR^{14}R^{15}CR^{16}R^{17}$、C(O)或 $C(O)CR^{18}R^{19}$；其中，R^{12}、R^{13}、R^{14} 和 R^{15} 各自獨立地選自 H、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基和 C1-C3 鹵代烷基；R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19} 各自獨立地選自 H、C1-C3 烷基和鹵素；

W 為 N 或 CR^{20}；其中，R^{20} 為 H、氰基、C1-C6 烷基、鹵素、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、環烷基、環烷基-O-、雜環基或雜環基-O-；其中，所述環烷基、所述雜環基各自獨立地被鹵素取代；

環 A 選自下組：芳基、雜芳基；

R^1為環 A 上任意位置的取代基；各個 R^1各自獨立地選自：C1-C6 烷基、鹵素、羥基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 鹵代烷氧基、氰基、$NR^{21}R^{22}$、$C(O)NR^{23}R^{24}$、CH_2R^{25}、$N=S(O)(C1\text{-}C6\ 烷基)_2$、S(O)C1-C6 烷基、$S(O)_2R^{26}$、-S-C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C2-C6 羥基炔基、C1-C6 氰基烷基、三唑基、-S-C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 羥基烷基、$-CH_2C(O)NR^{27}R^{28}$、-C2-C6 炔基 $NR^{29}R^{30}$、C2-C6 氘代炔基、(C1-C6 烷氧基)C1-C6 鹵代烷基-或環烷基；其中，所述環烷基任選地被鹵素或 C1-C6 烷基取代；其中，

R^{21}為 H、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵代烷基、C(O)C1-C6 烷基或 C(O)OC1-C6 烷基；R^{22}為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{21}、R^{22}與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{23}、R^{24}各自獨立地為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{23}、R^{24}與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{25}為羥基、氰基、雜環基、$NR^{251}R^{252}$、$C(O)NR^{253}R^{254}$或 SO_2C1-C6 烷基；其中，R^{251}、R^{252}、R^{253}、R^{254}各自獨立地為 H 或 C1-C6 烷基；R^{251}、R^{252}與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自

鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；R^{253}、R^{254}與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{26}為 C1-C6 烷基、C1-C6 鹵代烷基或 $NR^{261}R^{262}$；其中，R^{261}、R^{262}各自獨立地為 H 或 C1-C6 烷基；或者 R^{261}、R^{262}與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{27}、R^{28}各自獨立地為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{27}、R^{28}與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{29}、R^{30}各自獨立地為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{29}、R^{30}與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

n1 是 0、1、2 或 3；

R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}各自獨立地為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者

R^{3d}與 R^{3e}相連形成-CHR^{3d1}-或-$CHR^{3d2}CHR^{3d3}$-；R^{3f}為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷

基；R^{3d1}、R^{3d2}、R^{3d3}各自獨立地為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3烷基、C1-C3氘代烷基或C1-C3鹵代烷基；或者

R^{3d}與R^{3f}相連形成-CHR^{3f1}-或-$CHR^{3f2}CHR^{3f3}$-；R^{3e}為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3烷基、C1-C3氘代烷基或C1-C3鹵代烷基；R^{3f1}、R^{3f2}、R^{3f3}各自獨立地為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3烷基、C1-C3氘代烷基或C1-C3鹵代烷基；

L_3為一個鍵、O或NR^{34}；

R^6為-L-6到10員稠雜環基、-L-7到11員螺雜環基、-L-螺環取代的6到10員稠雜環基、-L-螺環取代的7到11員螺雜環基、-L-并環取代的6到10員稠雜環基、-L-并環取代的7到11員螺雜環基或-L-螺環和并環取代的6到10員稠雜環基；

所述螺環取代的6到10員稠雜環基是指6到10員稠雜環基上任意1個或2個碳原子中同一碳原子上的2個氫原子同時被-$(CH_2)_{m4}$-、-$(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}$-或-$(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$取代從而形成螺環取代的6到10員稠雜環基；

所述螺環取代的7到11員螺雜環基是指7到11員螺雜環基上任意1個或2個碳原子中同一碳原子上的2個氫原子同時被-$(CH_2)_{m4}$-、-$(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}$-或-$(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$取代從而形成螺環取代的7到11員螺雜環基；

所述并環取代的6到10員稠雜環基是指6到10員稠雜環基上任意1對或2對相鄰碳原子中同一對碳原子中各自碳原子上的1個氫原子同時被-$(CH_2)_{m4}$-、-$(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}$-或-

$(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$取代從而形成并環取代的 6 到 10 員稠雜環基；或者所述并環取代的 6 到 10 員稠雜環基是指 6 到 10 員稠雜環基上任意 2 個非相鄰的碳原子上的氫原子被 $-(CH_2)_{m4}-$、$-(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}-$或$-(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$取代從而形成并環取代的 6 到 10 員稠雜環基；

所述并環取代的 7 到 11 員螺雜環基是指 7 到 11 員螺雜環基上任意 1 或 2 對相鄰碳原子中同一對碳原子中各自碳原子上的 1 個氫原子同時被 $-(CH_2)_{m4}-$、$-(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}-$或$-(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$取代從而形成并環取代的 7 到 11 員螺雜環基；或者所述并環取代的 7 到 11 員螺雜環基是指 7 到 11 員螺雜環基上任意 2 個非相鄰的碳原子上的氫原子被 $-(CH_2)_{m4}-$、$-(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}-$或$-(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$取代從而形成并環取代的 7 到 11 員螺雜環基；

所述螺環和并環取代的 6 到 10 員稠雜環基是指 6 到 10 員稠雜環基上任意 1 對相鄰碳原子中各自碳原子上的 1 個氫原子同時被$-(CH_2)_{m4}-$、$-(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}-$或$-(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$取代從而形成并環取代且 6 到 10 員稠雜環基上的另外 1 個碳原子上的 2 個氫原子同時被$-(CH_2)_{m4}-$、$-(CH_2)_{m5}O(CH_2)_{m6}-$或$-(CH_2)_{m7}NR^n(CH_2)_{m8}$取代從而形成螺環取代進而形成螺環和并環取代的 6 到 10 員稠雜環基；

所述 6 到 10 員稠雜環基或所述 7 到 11 員螺雜環基具有 1、2、3 或 4 個選自 $N(R^m)$、S、$S(=O)$、$S(=O)_2$、O 的雜原子作為環原

子；

所述螺環取代的 6 到 10 員稠雜環基、所述螺環取代的 7 到 11 員螺雜環基、所述并環取代的 6 到 10 員稠雜環基、所述并環取代的 7 到 11 員螺雜環基或所述螺環和并環取代的 6 到 10 員稠雜環基各自獨立地具有 1、2、3、4 或 5 個選自 N(R^m)、S、S(=O)、$S(=O)_2$、O 的雜原子作為環原子；

R^n 為氫、C1-C4 烷基、氘代 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、C3-C20 環烷基或 3 到 20 員雜環基；

R^m 為無、氫、C1-C4 烷基、氘代 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、C3-C20 環烷基或 3 到 20 員雜環基；

其中，所述 6 到 10 員稠雜環基或所述 7 到 11 員螺雜環基為飽和的或部分不飽和的；當所述 6 到 10 員稠雜環基或所述 7 到 11 員螺雜環基為部分不飽和時，環上具有 1 個或 2 個雙鍵；所述 6 到 10 員稠雜環基或所述 7 到 11 員螺雜環基上任意 1 個或 2 個碳原子中同一碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被 $=CR^{2a}R^{2b}$ 取代；所述 6 到 10 員稠雜環基或所述 7 到 11 員螺雜環基還任選地被 1 個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{6a} 取代；

其中，R^{2a}、R^{2b} 各自獨立地為氫、鹵素、氰基、C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、C6-C10 芳基或 5 員或 6 員雜芳基；所述 C6-C10 芳基或 5 員或 6 員雜芳基任選地被 1、2、3 個選自鹵素、氰基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 鹵代烷基、C1-C4 鹵代烷氧基的基團取代；或者每一對 R^{2a}、R^{2b} 各自獨立地與相連的碳原子共

同構成 C3-C6 單環環烷基或 3 到 6 員單環雜環基；所述 C3-C6 單環環烷基或 3 到 6 員單環雜環基任選地被 1、2、3 個選自鹵素、氰基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 鹵代烷基、C1-C4 鹵代烷氧基、C6-C10 芳基、5 員或 6 員單環雜芳基的基團取代；

各個 R^{6a} 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C6 羥基烷基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷氧基、氰基、-Q-苯基、-Q-苯基-SO_2F、-NHC(O)苯基、-NHC(O)苯基-SO_2F、C1-C3 烷基取代的吡唑基、芳 C1-C3 烷基-、叔丁基二甲基甲矽氧基 CH_2-、-N(R^{6b})$_2$、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷基、(C1-C3 烷基)C(O)-、氧代、(C1-C3 鹵代烷基)C(O)-、-SO_2F、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷氧基、-CH_2OC(O)N(R^{6b})$_2$、-CH_2NHC(O)OC1-C6 烷基、-CH_2NHC(O)N(R^{6b})$_2$、-CH_2NHC(O)C1-C6 烷基、-CH_2(吡唑基)、-CH_2NHSO_2C1-C6 烷基、-C1-C3 烷基-OC(O)雜環基、-OC(O)N(R^{6b})$_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基(C1-C3 烷基)N(CH_3)$_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基、-OC(O)雜環基、-OC(O)C1-C6 烷基、-OC(O)C1-C6 鹵代烷基、-C1-C3 烷基-OC(O)C1-C6 烷基、-C1-C3 烷基-OC(O)C1-C6 鹵代烷基、-OC(O)苯基、-C1-C3 烷基-OC(O)苯基或-CH_2 雜環基；其中，上述基團中涉及的苯基任選地被-C(O)H 或 OH 取代；-C1-C3 烷基-雜環基中的雜環基任選地被氧代取代；Q 是一個鍵或 O；上述每個 R^{6b} 各自獨立地為氫、C1-C6 烷基、C1-C6 氘代烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或

者兩個 R^{6b} 各自獨立地與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

各個 m4 為 2、3 或 4；

各個 m5、m6、m7、m8 各自獨立地為 0、1、2 或 3；m5 和 m6 不同時為 0；m7 和 m8 不同時為 0；

或者

R^6 是氫、$-N(R^{34})_2$、雜環基、C1-C6 烷基、-L-雜環基、-L-芳基、-L-雜芳基、-L-環烷基、$-L-N(R^{34})_2$、$-L-NHC(=NH)NH_2$、$-L-C(O)N(R^{34})_2$、-L-C1-C6 鹵代烷基、$-L-OR^{34}$、$-L-(CH_2OR^{34})(CH_2)_nOR^{34}$、$-L-NR^{34}C(O)-$芳基、-L-COOH 或 -L-C(O)OC1-C6 烷基；其中，所述雜環基、所述-L-$NR^{34}C(O)$-芳基中的芳基、所述-L-雜環基中的雜環基、所述-L-環烷基的環烷基各自可任選地被一個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{35} 取代或者任選地同一個碳原子上的兩個氫原子同時被$-CH_2CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2-$取代成為環丙基或環丁基；所述-L-芳基中的芳基、所述-L-雜芳基中的雜芳基各自可任選地被一個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{36} 取代；

其中，每個 L 各自獨立地為一個鍵、C1-C4 亞烷基或雜芳基；其中，所述 C1-C4 亞烷基任意碳原子上的或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基取代；或者所述 C1-C4 亞烷基任意同一個碳原子上的 2

個氫原子任選地同時被-$(CH_2)_{m3}$-、-$(CH_2)_{m1}$-O-$(CH_2)_{m2}$-、-$(CH_2)_{m1}$-NR^9-$(CH_2)_{m2}$-取代從而形成環狀取代基；m3 為 1 或 2；各個 m1 各自獨立地為 0、1、2 或 3；各個 m2 各自獨立地為 0、1、2 或 3；且 m1、m2 不同時為 0；

R^9 為氫、C1-C6 烷基、C1-C6 氘代烷基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷基-羥基、C1-C6 烷基-氰基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷基-C1-C6 烷氧基、C3-C6 單環環烷基、C3-C6 氘代環烷基或 C3-C6 鹵代環烷基；

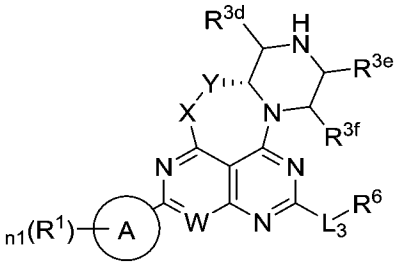
每個 R^{35} 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 烷氧基、C3-C6 環烷基、-C1-C3 烷基-C1-C3 烷氧基、-C1-C3 烷基-羥基、雜環基(例如 3 到 6 員雜環基)、氰基、-苯基、-苯基-SO_2F、-O-苯基、-O-苯基-SO_2F、-NHC(O)苯基、-NHC(O)苯基-SO_2F、C1-C3 烷基取代的吡唑基、芳 C1-C3 烷基-、叔丁基二甲基甲矽烷基 CH_2-、-N(R^{34})$_2$、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷基、(C1-C3 烷基)C(O)、氧代、(C1-C3 鹵代烷基)C(O)-、-SO_2F、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷氧基、-CH_2OC(O)N(R^{34})$_2$、-CH_2NHC(O)OC1-C6 烷基、-CH_2NHC(O)N(R^{34})$_2$、-CH_2NHC(O)C1-C6 烷基、-CH_2(吡唑基)、-CH_2NHSO$_2$C1-C6 烷基、-CH_2OC(O)雜環基、-OC(O)N(R^{34})$_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基(C1-C3 烷基)N(CH_3)$_2$、-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基、-OC(O)雜環基(例如-OC(O)-3 到 6 員雜環基)或-CH_2 雜環基(例如-CH_2-3 到 6 員雜環基)；其中，-NHC(O)苯

基或-OC(O)NH(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)苯基中的苯基任選地被-C(O)H 或 OH 取代；-CH_2 雜環基中的雜環基任選地被氧代取代；-C1-C3 烷基-上的氫原子被選自鹵素、氘、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵代烷基中的 1 個或 2 個基團取代；

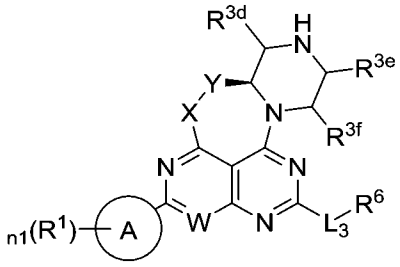
每個 R^{36} 各自獨立地為鹵素、羥基、HC(O)-、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 鹵代烷基、C1-C4 羥基烷基或-$N(R^{34})_2$；

每個 R^{34} 各自獨立地為氫、C1-C3 烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者兩個 R^{34} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代。

【0019】 在一實施方案中，所述化合物如式(III-1)或式(III-2)所示：



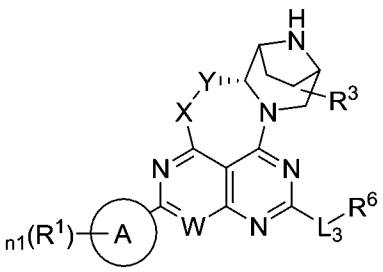
(III-1)



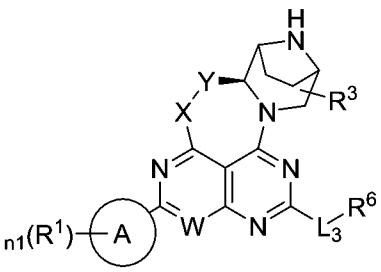
(III-2)

各式中，X、Y、W、R^1、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^6、n1、L_3、環 A 各自定義同式(III)。

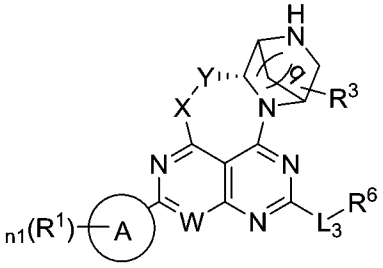
【0020】 在一實施方案中，所述化合物如式(III-1a)、式(III-1b)、式(III-2a)或式(III-2b)所示：

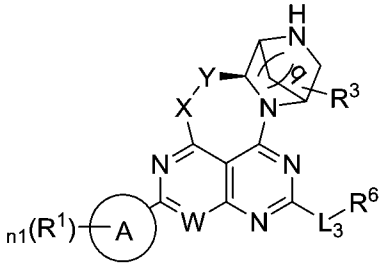


(III-1a)



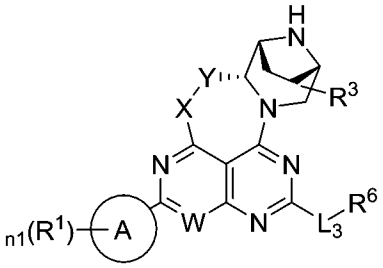
(III-1b)

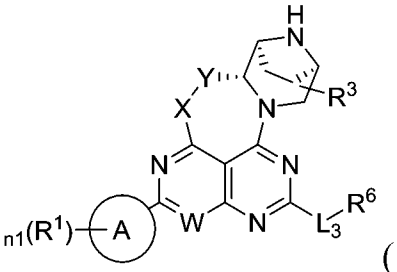

(III-2a)

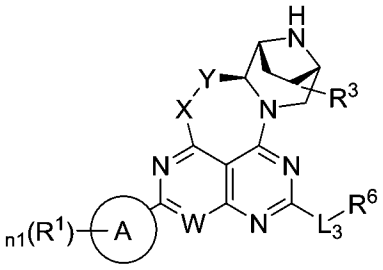

(III-2b)

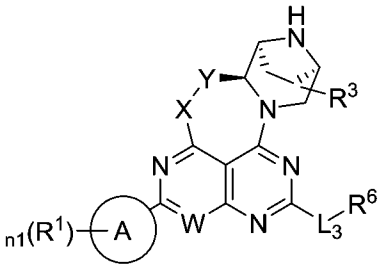
各式中，q 為 1 或 2；R^3 為橋環上任意位置的取代基且為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；X、Y、W、環 A、R^1、n1、L_3、R^6 定義同式(III-1)或式(III-2)。

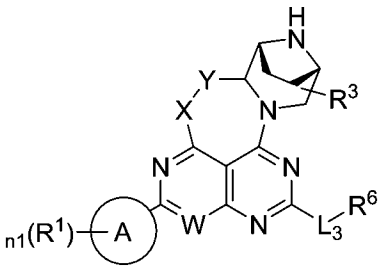
【0021】 在一實施方案中，所述化合物如式(III-1a1)、式(III-1a2)、式(III-1b1)、式(III-1b2)、式(III-1c1)或式(III-1c2)所示：

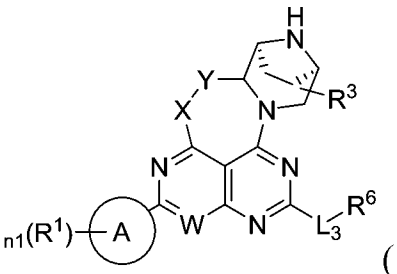

(III-1a1)


(III-1a2)


(III-1b1)


(III-1b2)


(III-1c1)

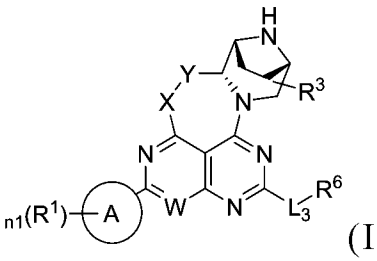

(III-1c2)

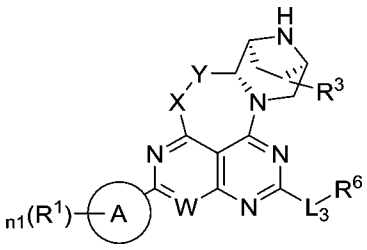
各式中，R^3 為橋環上任意位置的取代基且為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；X、Y、W、環 A、R^1、n1、L_3、R^6 定義同式(III-1)或式(III-2)。

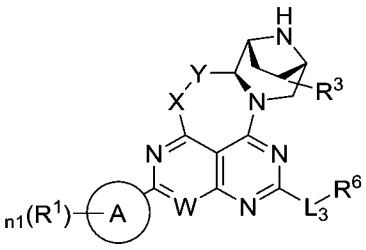
【0022】 在一實施方案中，R^3 為氫。

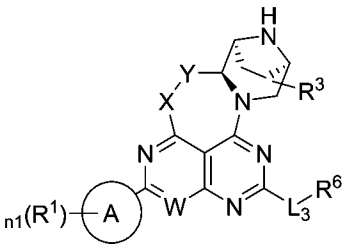
【0023】 在一實施方案中，Y 為-CH_2-。

【0024】 在一實施方案中，所述化合物如式(III-1a3)、式(III-1a4)、式(III-1b3)或式(III-1b4)所示：


(III-1a3)


(III-1a4)


(III-1b3)


(III-1b4)

各式中，

R^3 為橋環上任意位置的取代基且為氫、鹵素、羥基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基或 C1-C3 鹵代烷基；

Y 為 $CR^{12}R^{13}$、$CR^{14}R^{15}CR^{16}R^{17}$、C(O)或 $C(O)CR^{18}R^{19}$；其中，

R^{12}、R^{13} 各自獨立地選自 H、鹵素、羥基、硝基、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 氘代烷基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷氧基、環烷基、環烷基-O-、雜環基、雜環基-O-、芳基、雜芳基、芳基-O-、雜芳基-O-、-C1-C4 烷基-C1-C6 烷氧基、-C1-C4 烷基-C1-C6 鹵代烷氧基、-C1-C4 烷基-羥基、-C1-C4 烷基-氰基、-C1-C4 烷基-$NR^{121}R^{122}$；且 R^{12}、R^{13} 不同時為 H；或者 R^{12}、R^{13} 與和它們相連的碳原子共同構成環烷基；

R^{14} 和 R^{15} 各自獨立地選自 H、硝基、氰基、C1-C6 烷基、C1-

C6 氘代烷基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷氧基、環烷基、環烷基-O-、雜環基、雜環基-O-、芳基、雜芳基、芳基-O-、雜芳基-O-、-C1-C4 烷基-C1-C6 烷氧基、-C1-C4 烷基-C1-C6 鹵代烷氧基、-C1-C4 烷基-羥基、-C1-C4 烷基-氰基、-C1-C4 烷基-$NR^{121}R^{122}$；且 R^{14}、R^{15} 不同時為 H；或者 R^{14}、R^{15} 與和它們相連的碳原子共同構成環烷基；

R^{16}、R^{17} 各自獨立地選自 H、鹵素、羥基、硝基、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 氘代烷基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷氧基、環烷基、環烷基-O-、雜環基、雜環基-O-、芳基、雜芳基、芳基-O-、雜芳基-O-、-C1-C4 烷基-C1-C6 烷氧基、-C1-C4 烷基-C1-C6 鹵代烷氧基、-C1-C4 烷基-羥基、-C1-C4 烷基-氰基、-C1-C4 烷基-$NR^{121}R^{122}$；且 R^{16}、R^{17} 不同時為 H；

R^{18}、R^{19} 各自獨立地選自 H、C1-C3 烷基和鹵素；

R^{121}、R^{122} 各自獨立地選自 H、C1-C3 烷基；或者 R^{121}、R^{122} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 至 6 員含氮雜環基；

其中，所述環烷基、所述雜環基、所述芳基、所述雜芳基、所述 3 至 6 員含氮雜環基各自獨立地任選地被選自下組鹵素、羥基、硝基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 鹵代烷氧基的基團取代；

X、W、環 A、R^1、n1、L_3、R^6 定義同式(III-1)或式(III-2)。

【0025】 在一實施方案中，R^3 為氫。

【0026】 在一實施方案中，Y 為 $CR^{12}R^{13}$；其中，R^{12} 選自鹵素、羥

基、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 氘代烷基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷氧基、環烷基、環烷基-O-、雜環基、雜環基-O-、-C1-C4 烷基-C1-C6 烷氧基、-C1-C4 烷基-C1-C6 鹵代烷氧基、-C1-C4 烷基-羥基、-C1-C4 烷基-氰基、-C1-C4 烷基-$NR^{121}R^{122}$；R^{13} 為 H；R^{121}、R^{122} 各自獨立地選自 H、C1-C3 烷基；或者 R^{121}、R^{122} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 至 6 員含氮雜環基；或者 R^{12}、R^{13} 與和它們相連的碳原子共同構成環烷基；其中，所述環烷基、所述雜環基、所述芳基、所述雜芳基、 所述 3 至 6 員含氮雜環基各自獨立地任選地被選自下組鹵素、羥基、硝基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 鹵代烷氧基的基團取代。

【0027】 在一實施方案中，式(III-1a3)、式(III-1a4)、式(III-1b3)或式(III-1b4)中，Y 為 $CR^{12}R^{13}$；其中，R^{12} 選自鹵素、羥基、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、三氘代甲基、三氟甲基、環丙基、-C1-C4 烷基-甲氧基、-C1-C4 烷基-羥基、-C1-C4 烷基-氰基；R^{13} 為 H；或者 R^{12}、R^{13} 與和它們相連的碳原子共同構成環丙基。

【0028】 在一實施方案中，式(III-1a3)、式(III-1a4)、式(III-1b3)或式(III-1b4)中，Y 為-$CH(CH_3)$-、-$CH(CH_2CH_3)$-、-$CH(CH_2CH_2CH_3)$-、-$CH(CH(CH_3)_2)$-、-CH(環丙基)-、-$CH(CH_2OH)$-、-$CH(CH_2CH_2OH)$-、-$CH(CH_2CN)$-、-$CH(CH_2CH_2CN)$-、-$CH(CH_2CF_3)$-、-$CH(CH_2CF_2H)$-、-$CH(CH_2CH_2F)$-、-$CH(CH_2F)$-、-$CH(CF_2H)$-、-$CH(CF_3)$-、-CH(CN)-、-$CH(CH_2OCH_3)$-、、-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CD_3)$-。

【0029】 在一實施方案中，所述環烷基為 C3-C20 環烷基。較佳地，所述環烷基為 C3-C12 環烷基(更佳 C3-C8 單環環烷基)、C5-C20 螺環烷基、C5-C20 稠環烷基或 C5-C20 橋環烷基。

【0030】 在一實施方案中，所述雜環基為 3 到 20 員雜環基。較佳地，所述雜環基為單環雜環基(例如 3 到 8 員單環雜環基)、5 到 20 員螺雜環基、5 到 20 員稠雜環基和 5 到 20 員橋雜環基。

【0031】 在一實施方案中，所述芳基為 C6-C14 芳基。較佳地，所述芳基為單環芳基、非稠合多環芳基和芳香稠合多環。

【0032】 在一實施方案中，所述雜芳基為 5 到 14 員雜芳基。較佳地，所述雜芳基為單環雜芳基(例如，5 或 6 員單環雜芳基)、稠合雙環雜芳基(例如 8 到 10 員雙環雜芳基)或稠合三環雜芳基。

【0033】 在一實施方案中，W 為 N 或 CR^{20}；其中，R^{20} 為 H、氰基、C1-C3 烷基、鹵素、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 烷氧基、C3-C6 單環環烷基、C3-C6 單環環烷基-O-、3 到 6 員雜環基或 3 到 6 員雜環基-O-；其中，所述 C3-C6 單環環烷基、所述 3 到 6 員雜環基各自獨立地任選地被鹵素取代。

【0034】 在一實施方案中，W 為 N 或 CR^{20}；其中，R^{20} 為氫、氟、甲基、甲氧基或環丙氧基。

在一實施方案中，W 為 N 或 CR^{20}；其中，R^{20} 為 H、氟、氯、甲基、環丙基、甲氧基或環丙氧基。

【0035】 在一實施方案中，X 為-N(CH_3)-或-N(環丙基)-。

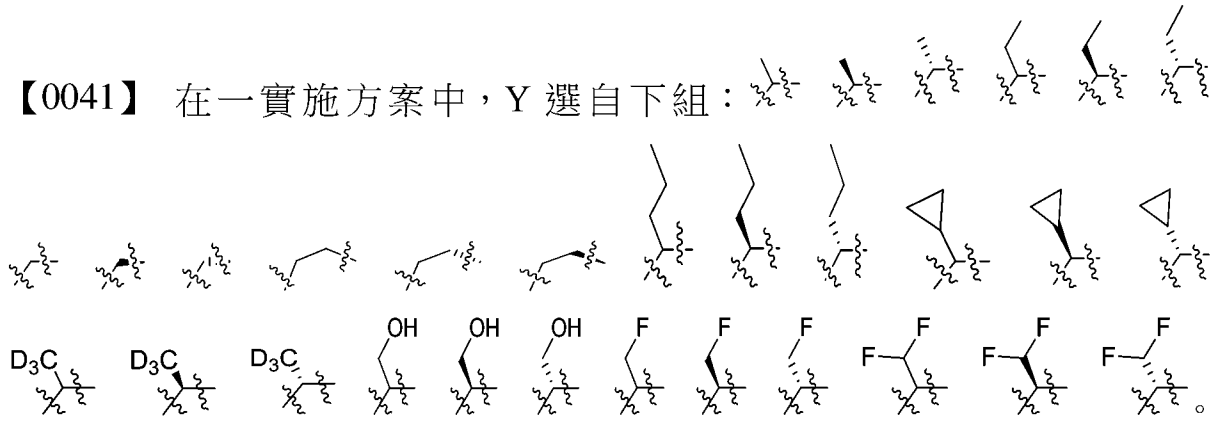
【0036】 在一實施方案中，X 為-N(CD_3)-。

【0037】 在一實施方案中，X 為 O。

【0038】 在一實施方案中，Y 為 $CR^{12}R^{13}$ 或 $CR^{14}R^{15}CR^{16}R^{17}$；其中，$R^{12}$、$R^{13}$、$R^{14}$ 和 R^{15} 各自獨立地選自 H、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷氧基、C3-C6 單環環烷基、C3-C6 單環環烷基-O-、3 到 6 員雜環基、3 到 6 員雜環基-O-、苯基、5 或 6 員雜芳基、苯基-O-、5 或 6 員雜芳基-O-、-C1-C2 烷基-C1-C3 烷氧基、-C1-C2 烷基-C1-C3 鹵代烷氧基、-C1-C2 烷基-羥基、-C1-C2 烷基-氰基、-C1-C2 烷基-$NR^{121}R^{122}$；R^{16}、R^{17} 各自獨立地選自 H；R^{121}、R^{122} 各自獨立地選自 H、C1-C3 烷基；或者 R^{121}、R^{122} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 至 6 員含氮雜環基；其中，所述 C3-C6 單環環烷基、所述 3 到 6 員雜環基、所述苯基、所述 5 或 6 員雜芳基、所述 3 至 6 員含氮雜環基各自獨立地任選地被選自下組鹵素、羥基、硝基、氰基、C1-C3 烷基、C1-C3 氘代烷基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 鹵代烷氧基的基團取代。

【0039】 在一實施方案中，Y 為-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH(CH_2OCH_3)$-、-CH(CN)-、-CH(OH)-、-$CH(CH_3)$-、-$CH(CD_3)$-、-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CF_3)$-、-$CH(CHF_2)$-、-$CH(CH_2F)$-、-$CH(CH_2CH_3)$-、-$CH(CH_2CH_2F)$-、-$CH(CH_2CF_2H)$-、-$CH(CH_2CF_3)$-、-$CH(CH_2CH_2CN)$-、-$CH(CH_2OH)$-、-$CH(CH_2CN)$-、-$CH(CH_2CH_2OH)$-、-CH(環丙基)-、-CH(異丙基)-、-$CH(CH_2CH_2CH_3)$-、-$CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)$-或  。

【0040】 在一實施方案中，Y 為-CH_2-。

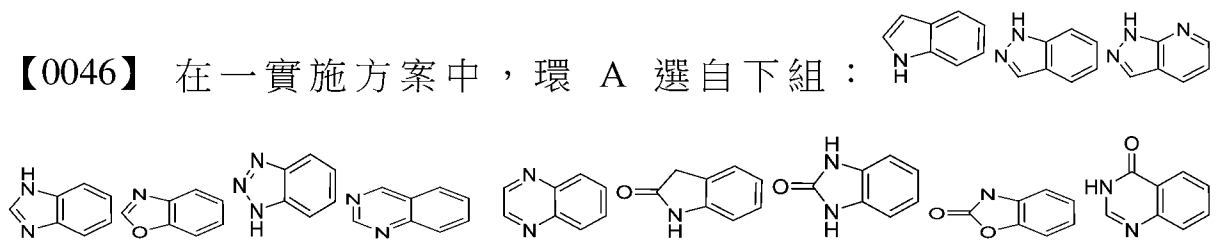
【0041】 在一實施方案中，Y 選自下組：。

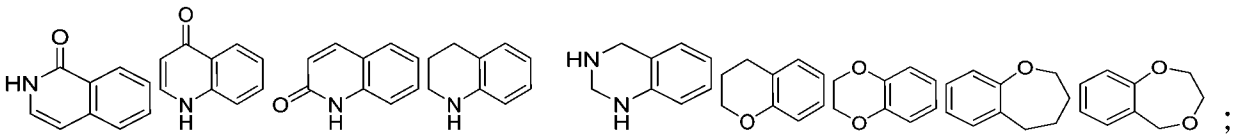
【0042】 在一實施方案中，R^2 為 H、氰基、鹵素、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 鹵代烷氧基、C1-C3 氘代烷氧基、$NR^{31}R^{32}$、C2-C4 炔基或 CH_2OR^{33}；其中，R^{31}、R^{32} 各自獨立地為氫或 C1-C6 烷基；或者與和它們相連的氮原子共同構成 3 至 6 員含氮雜環基；R^{33} 為氫或 C1-C6 烷基。

【0043】 在一實施方案中，R^2 為氟、氯、羥基、甲氧基或氰基。

【0044】 在一實施方案中，R^2 為氫、氟、氯、羥基、甲氧基或氰基。

【0045】 在一實施方案中，環 A 為苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、1,2,3,4-四氫化萘基、2,3-二氫-1H-茚基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、吲哚基、吲唑基或苯并[d][1,3]二氧戊環。

【0046】 在一實施方案中，環 A 選自下組：



且這些基團可通過任意一個合適的環原子與分子其餘部分連接。

【0047】 在一實施方案中，R^1 為環 A 上任意位置的取代基；n1 是 0、1、2 或 3；各個 R^1 各自獨立地選自：C1-C3 烷基、鹵素、羥基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 鹵代烷氧基、氰基、$NR^{21}R^{22}$、$C(O)NR^{23}R^{24}$、CH_2R^{25}、$N=S(O)(C1\text{-}C3\ 烷基)_2$、S(O)C1-C3 烷基、$S(O)_2R^{26}$、-S-C1-C3 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、C2-C4 羥基炔基、C1-C3 氰基烷基、三唑基、-S-C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 羥基烷基、$-CH_2C(O)NR^{27}R^{28}$、-C2-C4 炔基 $NR^{29}R^{30}$、C2-C4 氘代炔基、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 鹵代烷基-或環烷基；其中，所述環烷基任選地被鹵素或 C1-C3 烷基取代；其中，

【0048】 R^{21} 為 H、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵代烷基、C(O)C1-C3 烷基或 C(O)OC1-C3 烷基；R^{22} 為 H、C1-C3 烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者 R^{21}、R^{22} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{23}、R^{24} 各自獨立地為 H、C1-C3 烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者 R^{23}、R^{24} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{25} 為羥基、氰基、雜環基、$NR^{251}R^{252}$、$C(O)NR^{253}R^{254}$ 或 $SO_2C1\text{-}$

C3 烷基；其中，R^{251}、R^{252}、R^{253}、R^{254} 各自獨立地為 H 或 C1-C3 烷基；R^{251}、R^{252} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；R^{253}、R^{254} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{26} 為 C1-C3 烷基、C1-C3 鹵代烷基或 $NR^{261}R^{262}$；其中，R^{261}、R^{262} 各自獨立地為 H 或 C1-C3 烷基；或者 R^{261}、R^{262} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

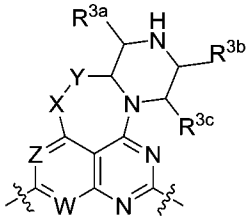
R^{27}、R^{28} 各自獨立地為 H、C1-C3 烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者 R^{27}、R^{28} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

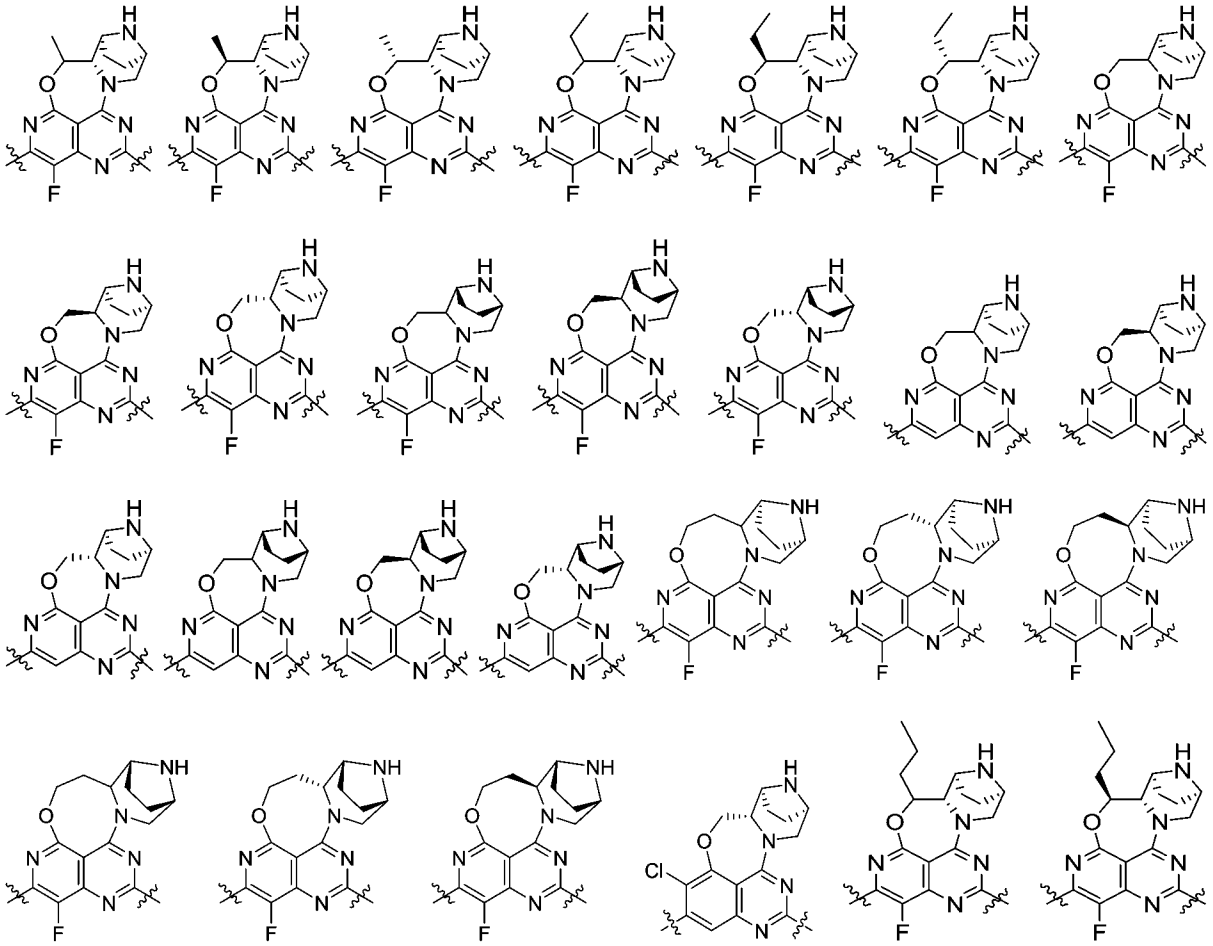
R^{29}、R^{30} 各自獨立地為 H、C1-C3 烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者 R^{29}、R^{30} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代。

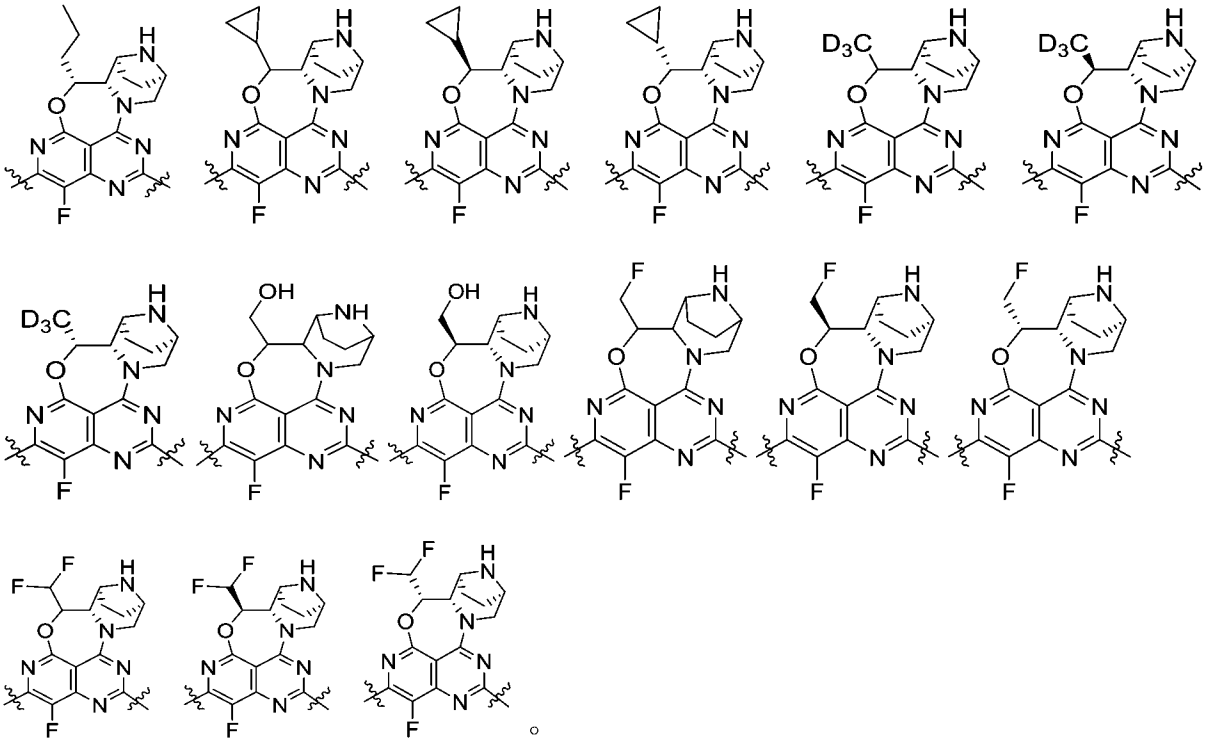
【0049】 在一實施方案中，L_2 是亞甲基或亞乙基或亞丙基；其中，所述亞甲基或亞乙基或亞丙基上任意碳原子上的或任意同一個碳

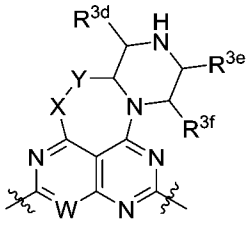
原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘或 C1-C3 烷基取代；或者所述亞甲基或亞乙基或亞丙基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代從而形成環丙基或環丁基。

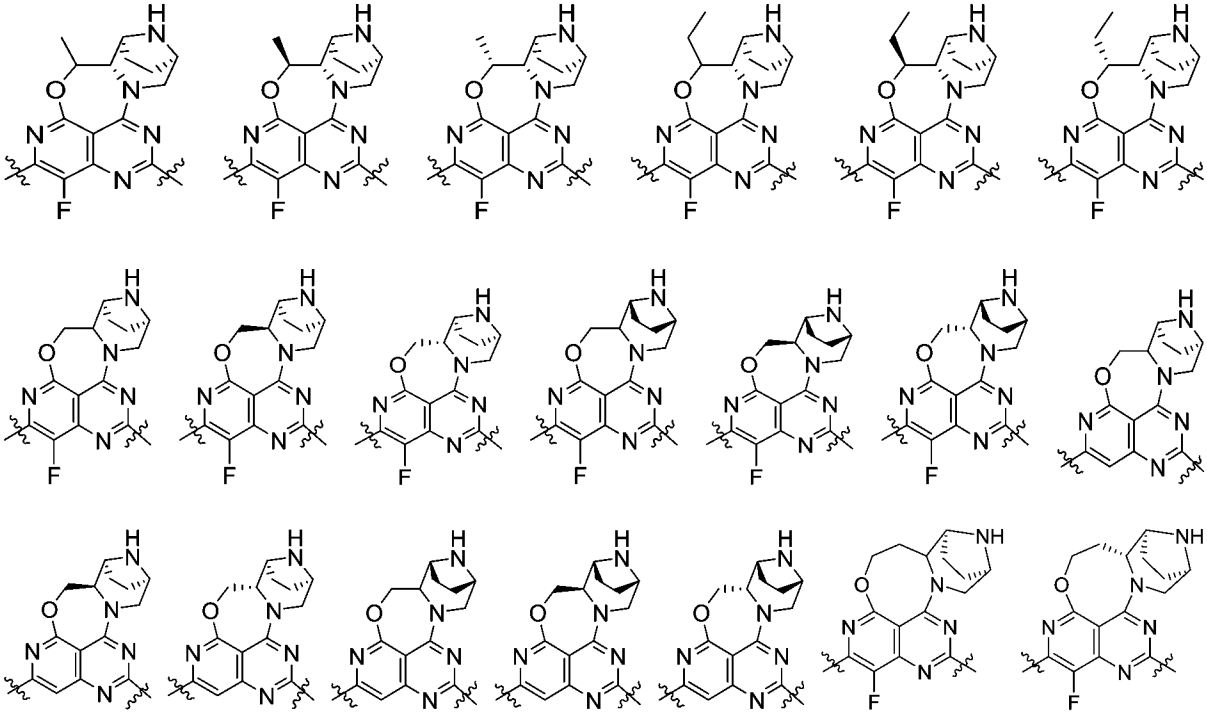
【0050】 在一實施方案中，R^{3a}、R^{3b}、R^{3c} 各自獨立地為氫、氟、甲基或甲氧基。

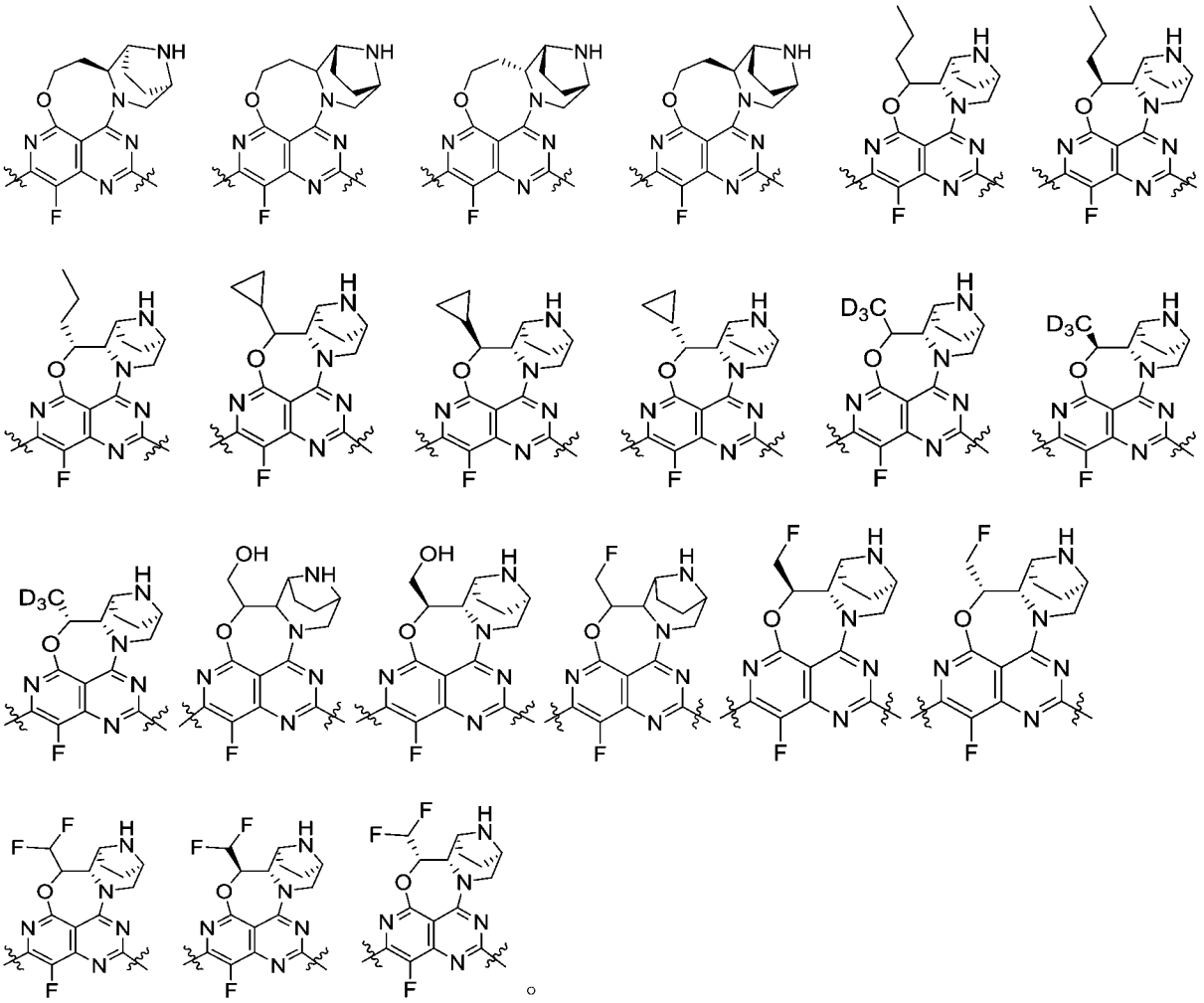
【0051】 在一實施方案中，  選自下組：

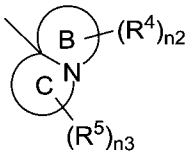
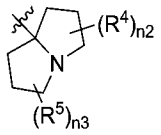


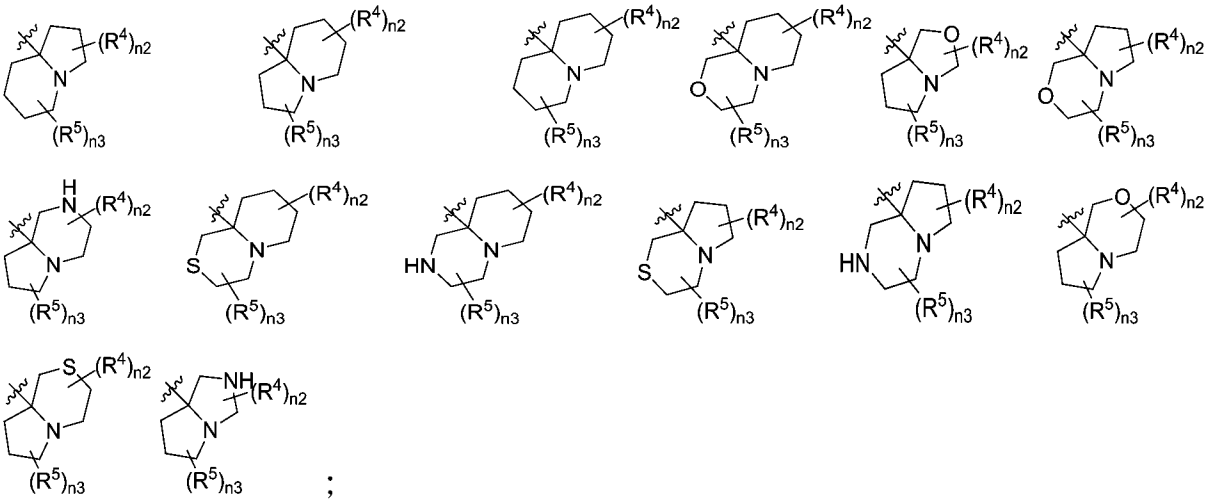


【0052】 在一實施方案中， 選自下組：



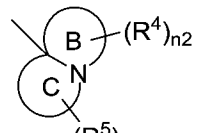


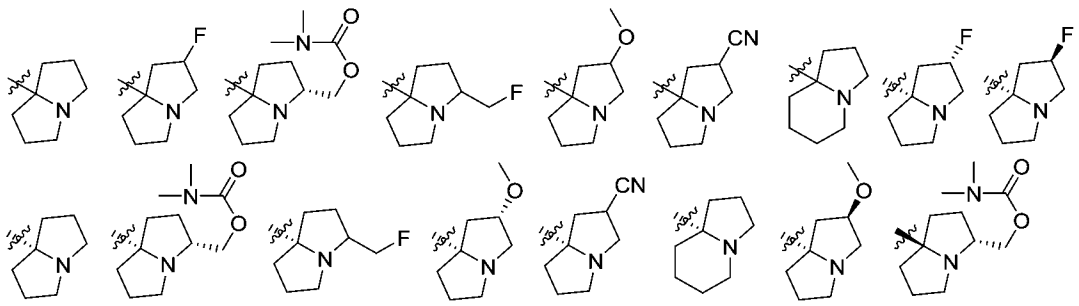
【0053】在一實施方案中，選自下組：



；

各式中，每個 R^4、R^5、n2、n3 各自獨立地定義同式(I)中的定義。

【0054】 在一實施方案中，  選自下組：



。

【0055】 在一實施方案中，R^3 為氫、氟、甲基或甲氧基。

【0056】 在一實施方案中，R^3 為氫。

【0057】 在一實施方案中，R^{3d}、R^{3e}、R^{3f} 各自獨立地為氫、氟、甲基或甲氧基；或者

R^{3d} 與 R^{3e} 相連形成-CHR^{3d1}-或-$CHR^{3d2}CHR^{3d3}$-；R^{3f} 為氫、氟、甲基或甲氧基；R^{3d1}、R^{3d2}、R^{3d3} 各自獨立地為氫、氟、甲基或甲氧基；或者

R^{3d} 與 R^{3f} 相連形成-CHR^{3f1}-或-$CHR^{3f2}CHR^{3f3}$-；R^{3e} 為氫、氟、甲基或甲氧基；R^{3f1}、R^{3f2}、R^{3f3} 各自獨立地為氫、氟、甲基或甲氧基。

【0058】 在一實施方案中，L 是亞甲基或亞乙基或亞丙基；其中，所述亞甲基或亞乙基或亞丙基上任意碳原子上的或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘或 C1-C3 烷基取代；或者所述亞甲基或亞乙基或亞丙基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代從而形成環丙基或環丁基。

【0059】 在一實施方案中，R^6是氫、-N(R^{34})$_2$、3 到 20 員雜環基、C1-C6 烷基、-L-3 到 20 員雜環基、-L-C6-C14 芳基、-L-5 到 14 員雜芳基、-L-C3-C20 環烷基、-L-N(R^{34})$_2$、-L-NHC(=NH)NH_2、-L-C(O)N(R^{34})$_2$、-L-C1-C6 鹵代烷基、-L-OR^{34}、-L-(CH_2OR^{34})(CH_2)$_n$$OR^{34}$、-L-$NR^{34}$C(O)-C6-C14 芳基、-L-COOH 或-L-C(O)OC1-C6 烷基；其中，所述 3 到 20 員雜環基、所述-L-NR^{34}C(O)-C6-C14 芳基中的 C6-C14 芳基、所述 C3-C20 環烷基可任選地被一個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{35}取代或者任選地同一個碳原子上的兩個氫原子同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代成為環丙基或環丁基；-L-C6-C14 芳基中的 C6-C14 芳基或-L-5 到 14 員雜芳基中的 5 到 14 員雜芳基可任選地被一個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{36}取代；各個 L、各個 R^{34}、各個 R^{35}、各個 R^{36}各自定義同前。

【0060】 在一實施方案中，R^6是氫、-N(R^{34})$_2$、3 到 8 員單環雜環基、5 到 20 員螺雜環基、5 到 20 員稠雜環基、5 到 20 員橋雜環基、C1-C6 烷基、-L-3 到 8 員單環雜環基、-L-5 到 20 員螺雜環基、-L-5 到 20 員稠雜環基、-L-5 到 20 員橋雜環基、-L-苯基、-L-萘基、-L-5 到 14 員雜芳基、-L-C3-C12 環烷基、-L-C5-C20 螺環烷基、C5-C20 稠環烷基、-L-C5-C20 橋環烷基、-L-N(R^{34})$_2$、-L-NHC(=NH)NH_2、-L-C(O)N(R^{34})$_2$、-L-C1-C6 鹵代烷基、-L-OR^{34}、-L-(CH_2OR^{34})(CH_2)$_n$$OR^{34}$、-L-$NR^{34}$C(O)-苯基、-L-$NR^{34}$C(O)-萘基、-L-COOH 或-L-C(O)OC1-C6 烷基；其中，所述 3 到 8 員單環雜環

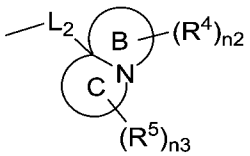
基、5 到 20 員螺雜環基、5 到 20 員稠雜環基、5 到 20 員橋雜環基、C3-C12 環烷基、C5-C20 螺環烷基、C5-C20 稠環烷基、C5-C20 橋環烷基、所述-L-$NR^{34}C(O)$-苯基中的苯基、所述-L-$NR^{34}C(O)$-萘基中的萘基可任選地被一個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{35} 取代或者任選地同一個碳原子上的兩個氫原子同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代成為環丙基或環丁基；-L-苯基中的苯基、-L-萘基中的萘基、-L-5 到 14 員雜芳基中的 5 到 14 員雜芳基可任選地被一個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{36} 取代；各個 L、各個 R^{34}、各個 R^{35}、各個 R^{36} 各自定義同前。

【0061】 在一實施方案中，R^6 是氫或-$N(R^{34})_2$。較佳地，各個 R^{34} 各自獨立地是氫或 C1-C3 烷基；或者 1 個 R^{34} 是氫以及另 1 個 R^{34} 是 C1-C3 烷基。

【0062】 在一實施方案中，R^{34} 是氫、C1-C3 烷基或 C1-C3 氰基烷基。

【0063】 在一實施方案中，C1-C6 烷基是甲基、乙基、異丙基或異丁基。

【0064】 在一實施方案中，L 是亞甲基或亞乙基或亞丙基；其中，所述亞甲基或亞乙基或亞丙基上任意碳原子上的或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘或 C1-C3 烷基取代；或者所述亞甲基或亞乙基或亞丙基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代從而形成環丙基或環丁基。

【0065】 在一實施方案中，每個 R^6 各自獨立地為  ；R^4、R^5、L_2、環 B、環 C、n2、n3 定義同式(I)中各基團的定義。

【0066】 在一實施方案中，R^6 中的所述雜環基各自獨立地為六氫-1H-吡咯嗪基、六氫-3H-吡咯嗪-3-酮、六氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪基、八氫吲哚嗪基、六氫吡咯嗪 4(1H)-氧化物、氮雜環丁基、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮、氧雜環丁基、呱啶基、1-氮雜二環[2.2.1]庚基、嗎啉基、氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基、噻喃基、6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛基、7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬基、2′,3′-二氫螺[環丙烷-1,1’-茚基]、(2S)-1-氮雜二環[2.2.1]庚-2-基或四氫呋喃基；上述每個基團各自獨立地任選地被一個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{35} 取代或者任選地同一個碳原子上的兩個氫原子同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代成為環丙基或環丁基；各個 R^{35} 各自定義同前。

【0067】 在一實施方案中，R^6 是-L-雜環基；所述雜環基是六氫-1H-吡咯嗪基。

【0068】 在一實施方案中，R^6 是-L-雜環基；所述雜環基是被一個 R^{35} 取代的六氫-1H-吡咯嗪基或者是同一個碳原子上的兩個氫原子同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代成為環丙基或環丁基的六氫-1H-吡咯嗪基；其中，R^{35} 是鹵素、羥基、C1-C3 羥基烷基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、苯基、吡唑基或-$CH_2OC(O)N(R^{34})_2$。

【0069】 在一實施方案中，所述鹵素是氟。

【0070】 在一實施方案中，所述雜環基是進一步被另外兩個 R^{35} 取代的六氫-1H-吡咯嗪基；所述另外兩個 R^{35} 各自獨立地是 C1-C3 烷基。

【0071】 在一實施方案中，R^6 是-L-雜環基；所述雜環基是被一個 R^{35} 取代的氮雜環丁基或者是同一個碳原子上的兩個氫原子同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代成為環丙基或環丁基的氮雜環丁基；所述 R^{35} 是 C1-C3 烷基。

【0072】 在一實施方案中，R^6 是-L-雜環基；所述雜環基是被一個 R^{35} 取代的吡咯烷基或者是同一個碳原子上的兩個氫原子同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代成為環丙基或環丁基的吡咯烷基；其中，R^{35} 是羥基烷基、鹵代烷基、C1-C3 烷基、烷氧基、芳 C1-C3 烷基、-苯基、-O-苯基和-NHC(O)苯基；其中，所述芳 C1-C3 烷基中的芳基、所述苯基、或所述-O-苯基中的苯基或-NHC(O)苯基中的苯基各自獨立地任選地被一個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{36} 取代。

【0073】 在一實施方案中，所述苯基、-O-苯基或-NHC(O)苯基中的苯基被-SO_2F 取代。

【0074】 在一實施方案中，R^6 是-L-雜環基；所述雜環基是被兩個 R^{35} 取代的吡咯烷基；其中，一個 R^{35} 是 C1-C3 烷基，另一個 R^{35} 是 C1-C3 烷氧基或鹵素。

【0075】 在一實施方案中，R^6 是-L-雜環基；所述雜環基是被一個

R^{35} 取代的吡咯烷-2-酮或者是同一個碳原子上的兩個氫原子同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代成為環丙基或環丁基的吡咯烷-2-酮；其中，R^{35}是 C1-C3 烷基。

【0076】 在一實施方案中，R^6是-L-雜環基；所述雜環基是被一個 R^{35} 取代的呱啶基或者是同一個碳原子上的兩個氫原子同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代成為環丙基或環丁基的呱啶基；其中，R^{35}是乙醯基、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷氧基或-C(O)CH_2Cl。

【0077】 在一實施方案中，R^6是-L-雜環基；所述雜環基是嗎啉基或氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚-5-基。

【0078】 在一實施方案中，R^6是-L-雜芳基；所述雜芳基任選地被一個或多個 R^{36} 取代。

【0079】 在一實施方案中，R^6是-L-雜芳基；L 是亞甲基或亞乙基或亞丙基；其中，所述亞甲基或亞乙基或亞丙基上任意碳原子上的或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘或 C1-C3 烷基取代；或者所述亞甲基或亞乙基或亞丙基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代從而形成環丙基或環丁基；所述雜芳基是吡啶基、吡唑基、咪唑基、三唑基、4,5,6,7-四氫-1H-吲唑基、苯并咪唑基、咪唑并[1, 2-a]吡啶基或嘧啶基；上述每個基團任選地被一個或多個 R^{36} 取代。

【0080】 在一實施方案中，R^6是-L-雜芳基；L 是亞甲基或亞乙基或亞丙基；其中，所述亞甲基或亞乙基或亞丙基上任意碳原子上的

或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘或 C1-C3 烷基取代；或者所述亞甲基或亞乙基或亞丙基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被 -CH_2CH_2- 或 -$CH_2CH_2CH_2$-取代從而形成環丙基或環丁基；所述雜芳基是被一個 R^{36} 取代的吡啶基；其中，R^{36} 是鹵素、C1-C4 烷基、-$N(R^5)_2$ 或 C1-C4 烷氧基。

【0081】 在一實施方案中，R^6 是-L-雜芳基；L 是亞甲基或亞乙基或亞丙基；其中，所述亞甲基或亞乙基或亞丙基上任意碳原子上的或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘或 C1-C3 烷基取代；或者所述亞甲基或亞乙基或亞丙基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被 -CH_2CH_2- 或 -$CH_2CH_2CH_2$-取代從而形成環丙基或環丁基；所述雜芳基是被一個 R^{36} 取代的吡唑基；其中，R^{36} 是 C1-C4 烷基或-$N(R^{34})_2$。

【0082】 在一實施方案中，R^6 是-L-雜芳基；L 是亞甲基或亞乙基或亞丙基；其中，所述亞甲基或亞乙基或亞丙基上任意碳原子上的或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘或 C1-C3 烷基取代；或者所述亞甲基或亞乙基或亞丙基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被 -CH_2CH_2- 或 -$CH_2CH_2CH_2$-取代從而形成環丙基或環丁基；所述雜芳基是被一個 R^{36} 取代的咪唑基；其中，R^{36} 是 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基或 C1-C4 羥基烷基。

【0083】 在一實施方案中，R^6 是-L-雜芳基；L 是亞甲基或亞乙基

或亞丙基；其中，所述亞甲基或亞乙基或亞丙基上任意碳原子上的或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘或 C1-C3 烷基取代；或者所述亞甲基或亞乙基或亞丙基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代從而形成環丙基或環丁基；所述雜芳基是被一個 R^{36} 取代的三唑基；其中，R^{36} 是 C1-C4 烷基。

【0084】 在一實施方案中，R^6 是-L-芳基；所述芳基任選地被一個或多個 R^{36} 取代。

【0085】 在一實施方案中，R^6 是-L-環烷基；所述環烷基任選地被一個或多個 R^{35} 取代或者任選地同一個碳原子上的兩個氫原子同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代成為環丙基或環丁基；各個 R^{35} 各自定義同前。

【0086】 在一實施方案中，R^6 是-L-$N(R^{34})_2$；其中，L 為 C1-C4 亞烷基；其中，所述 C1-C4 亞烷基任意碳原子上的或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘或 C1-C3 烷基取代；或者所述 C1-C4 亞烷基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代從而形成環丙基或環丁基。

【0087】 在一實施方案中，R^6 是-L-$N(R^{34})_2$；其中，L 為亞甲基、亞乙基或亞丙基；其中，所述亞甲基、亞乙基或亞丙基上任意碳原子上的或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘或 C1-C3 烷基取代；或者所述亞甲基、亞乙基或亞丙基

任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代從而形成環丙基或環丁基；每個 R^{34} 獨立地選自 C1-C3 烷基。

【0088】 在一實施方案中，R^6 是-L-NC(＝NH)-NH_2；其中，L 為 C1-C4 亞烷基；其中，所述 C1-C4 亞烷基任意碳原子上的或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘或 C1-C3 烷基取代；或者所述 C1-C4 亞烷基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代從而形成環丙基或環丁基。

【0089】 在一實施方案中，L 是亞乙基或亞丙基。

【0090】 在一實施方案中，R^6 是-L-C1-C6 鹵代烷基；其中，L 為 C1-C4 亞烷基；其中，所述 C1-C4 亞烷基任意碳原子上的或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘或 C1-C3 烷基取代；或者所述 C1-C4 亞烷基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代從而形成環丙基或環丁基。

【0091】 在一實施方案中，R^6 是-L-OR^{34}；其中，L 為 C1-C4 亞烷基；其中，所述 C1-C4 亞烷基任意碳原子上的或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘或 C1-C3 烷基取代；或者所述 C1-C4 亞烷基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代從而形成環丙基或環丁基。

【0092】 在一實施方案中，R^6是-L-$(CH_2OR^{34})(CH_2)_nOR^{34}$；其中，L 為 C1-C4 亞烷基；其中，所述 C1-C4 亞烷基任意碳原子上的或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘或 C1-C3 烷基取代；或者所述 C1-C4 亞烷基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代從而形成環丙基或環丁基。

【0093】 在一實施方案中，R^6是-L-$NR^{34}C(O)$-芳基；其中，L 為 C1-C4 亞烷基；其中，所述 C1-C4 亞烷基任意碳原子上的或任意同一個碳原子上的 1 個或 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘或 C1-C3 烷基取代；或者所述 C1-C4 亞烷基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代從而形成環丙基或環丁基。

【0094】 在一實施方案中，R^6是-L-雜環基；L 為 C1-C4 亞烷基；其中，所述 C1-C4 亞烷基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘或 C1-C6 烷基取代；或者所述 C1-C4 亞烷基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代從而形成環丙基或環丁基。

【0095】 在一實施方案中，R^6是-L-6 到 10 員稠雜環基；所述 6 到 10 員稠雜環基上任意 1 個或 2 個碳原子中同一碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被=$CR^{2a}R^{2b}$取代；和/或所述 6 到 10 員稠雜環基任選地還被 1 個或多個 R^{6a}取代；其中，R^{2a}、R^{2b}各自獨立地為氫、鹵素、氰基、C1-C4 烷基或 C1-C4 鹵代烷基；各個 R^{6a}各自獨立地

為鹵素。

【0096】 在一實施方案中，L 是亞甲基或亞乙基或亞丙基；其中，所述亞甲基或亞乙基或亞丙基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘或 C1-C3 烷基取代；或者所述亞甲基或亞乙基或亞丙基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代從而形成環丙基或環丁基。

【0097】 在一實施方案中，W 為 CR^{20}；R^{20} 是環丙基、環丙基-O-、環丁基、環丁基-O-、環戊基、環戊基-O-、四氫呋喃基、四氫呋喃-O-；其中，所述環丙基、環丁基、環戊基、四氫呋喃基各自獨立地被鹵素取代。

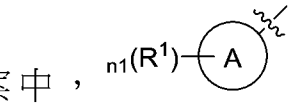
【0098】 在一實施方案中，W 為 CR^{20}；R^{20} 是氫、鹵素、C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、C3-C6 環烷基-O-、3 到 6 員雜環基或 3 到 6 員雜環基-O-；其中，所述 C3-C6 環烷基、所述 3 到 6 員雜環基各自獨立地被鹵素取代。

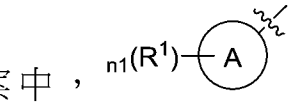
【0099】 在一實施方案中，R^{20} 是鹵素或 C1-C3 烷基。

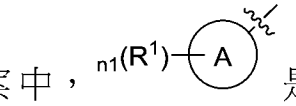
【0100】 在一實施方案中，R^{20} 是氟。

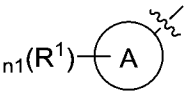
【0101】 在一實施方案中，R^{20} 是甲基。

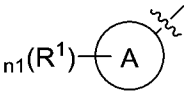
【0102】 在一實施方案中，L_2 或 L 是亞甲基或亞乙基或亞丙基；其中，所述亞甲基或亞乙基或亞丙基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地各自獨立地被氘或 C1-C3 烷基取代；或者所述亞甲基或亞乙基或亞丙基任意同一個碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代從而形成環丙基或環丁基。

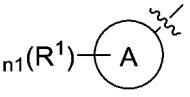
【0103】 在一實施方案中，是被一個、兩個、三個或四個 R^1 取代的苯基；其中，各個 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基、或環丙基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。較佳地，其中一個 R^1 為乙炔基，其餘 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基或環丙基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。

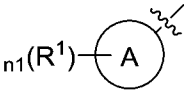
【0104】 在一實施方案中，是被一個、兩個、三個或四個 R^1 取代的萘基；其中，各個 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基、氰基或環丙基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。較佳地，其中一個 R^1 為乙炔基，其餘 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基或環丙基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。

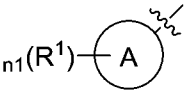
【0105】 在一實施方案中，是被一個、兩個或三個 R^1 取代的萘基；其中，各個 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、乙基、氨基、氰基或二氟甲基。較佳地，其中一個 R^1 為乙炔基，其餘 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基或環丙基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。

【0106】 在一實施方案中，是被一個或兩個 R^1 取代的萘基；其中，各個 R^1 各自獨立地是鹵素、乙炔基、或氨基、。

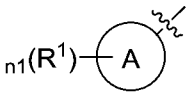
【0107】 在一實施方案中，是任選地被一個或多個 R^1 取代的雜芳基。

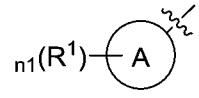
【0108】 在一實施方案中，是被一個、兩個、三個或四個 R^1 取代的吡啶基；其中，各個 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基、或環丙基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。較佳地，其中一個 R^1 為乙炔基，其餘 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基或環丙基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。

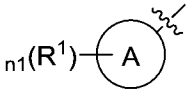
【0109】 在一實施方案中，是任選地被一個或多個(例如1、2、3、4 或 5 個)R^1 取代的喹啉基、異喹啉基、吲唑基或苯并[d][1,3]二氧戊環。

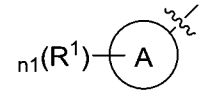
【0110】 在一實施方案中，是被一個、兩個、三個或四個 R^1 取代的異喹啉基；其中，各個 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基、或環丙基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。較佳地，其中一個 R^1 為乙炔基，其餘 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔

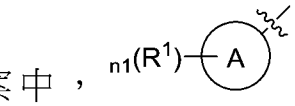
基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基或環丙基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。

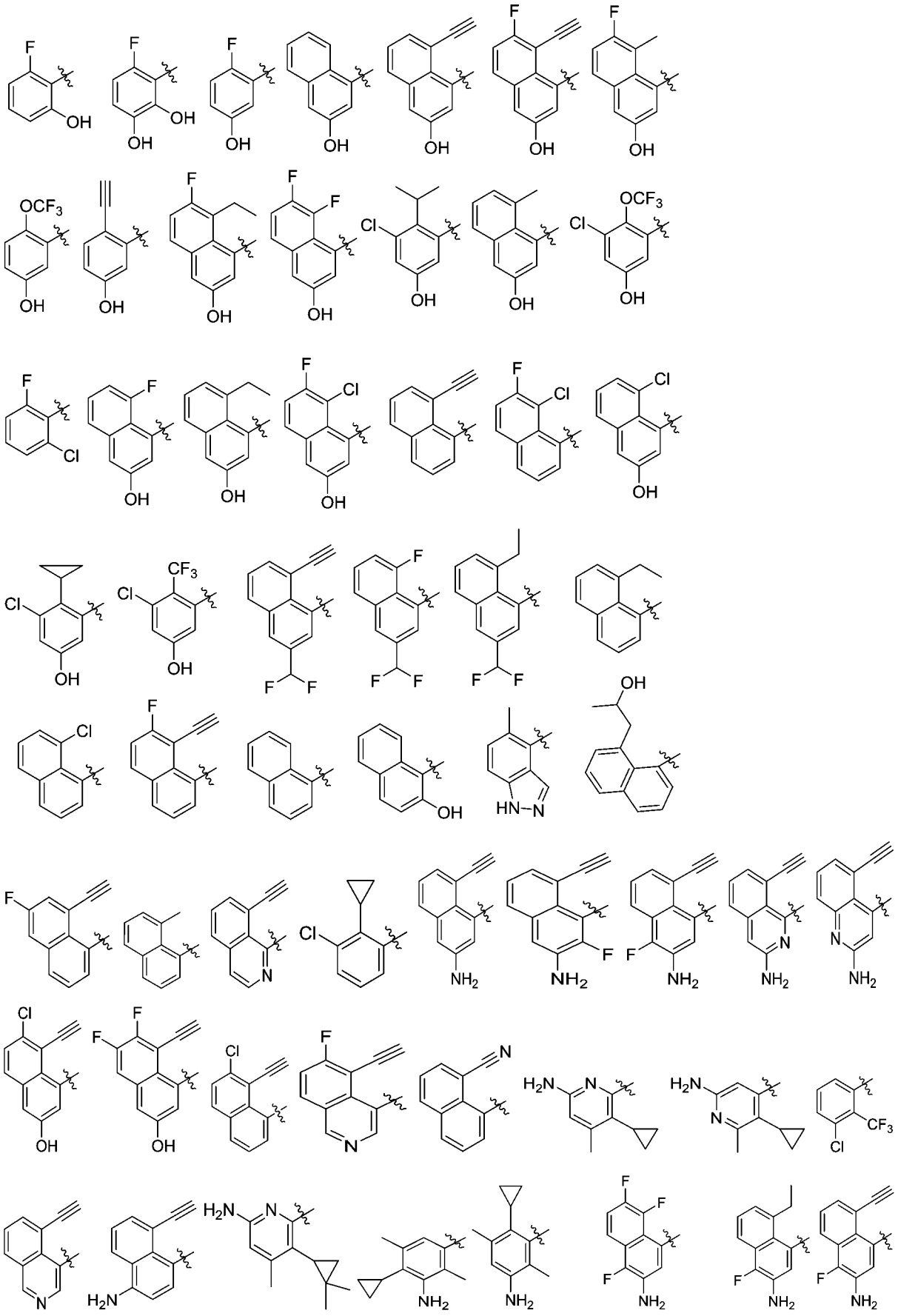
【0111】 在一實施方案中，是被一個、兩個或三個 R^1 取代的異喹啉基；其中，各個 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基、或環丙基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。較佳地，其中一個 R^1 為乙炔基，其餘 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基或環丙基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。

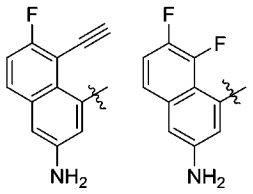
【0112】 在一實施方案中，是被一個、兩個、三個或四個 R^1 取代的喹啉基；其中，各個 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基、或環丙基;所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。較佳地，其中一個 R^1 為乙炔基，其餘 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基或環丙基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。

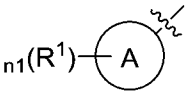
【0113】 在一實施方案中，是被一個、兩個或三個 R^1 取代的吲唑基；其中，各個 R^1 各自獨立地是 C1-C3 烷基。

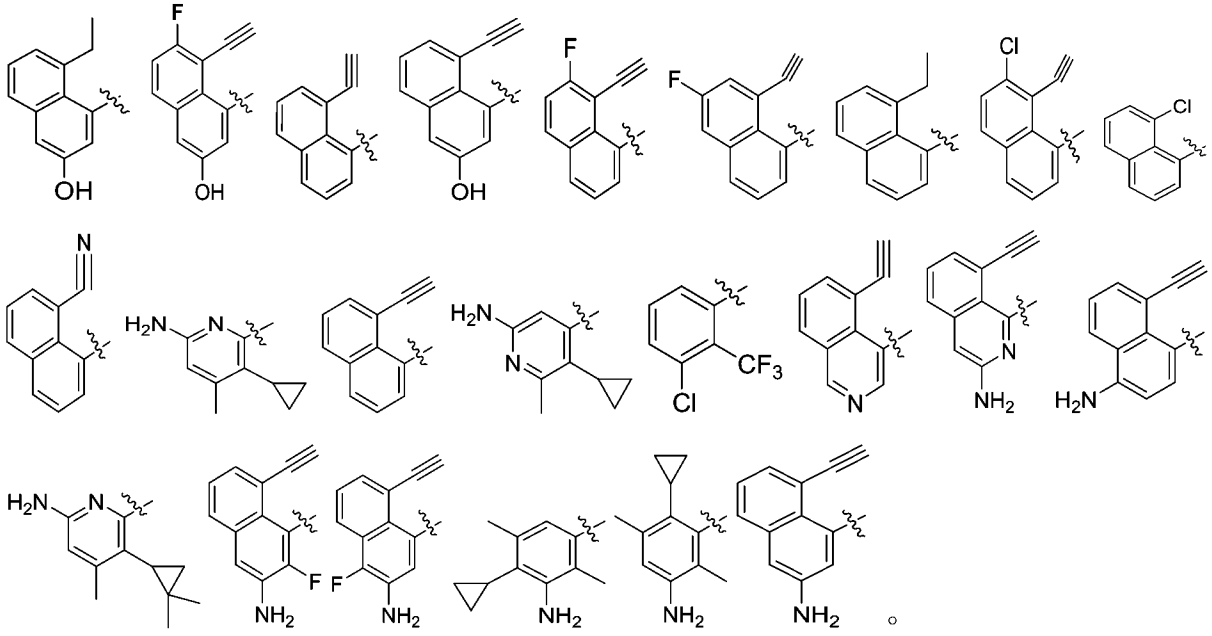
【0114】 在一實施方案中，是被兩個 R^1 基團取代的苯并[d][1, 3]二氧戊環；其中，各個 R^1 各自獨立地選自鹵素。

【0115】 在一實施方案中，選自下組：

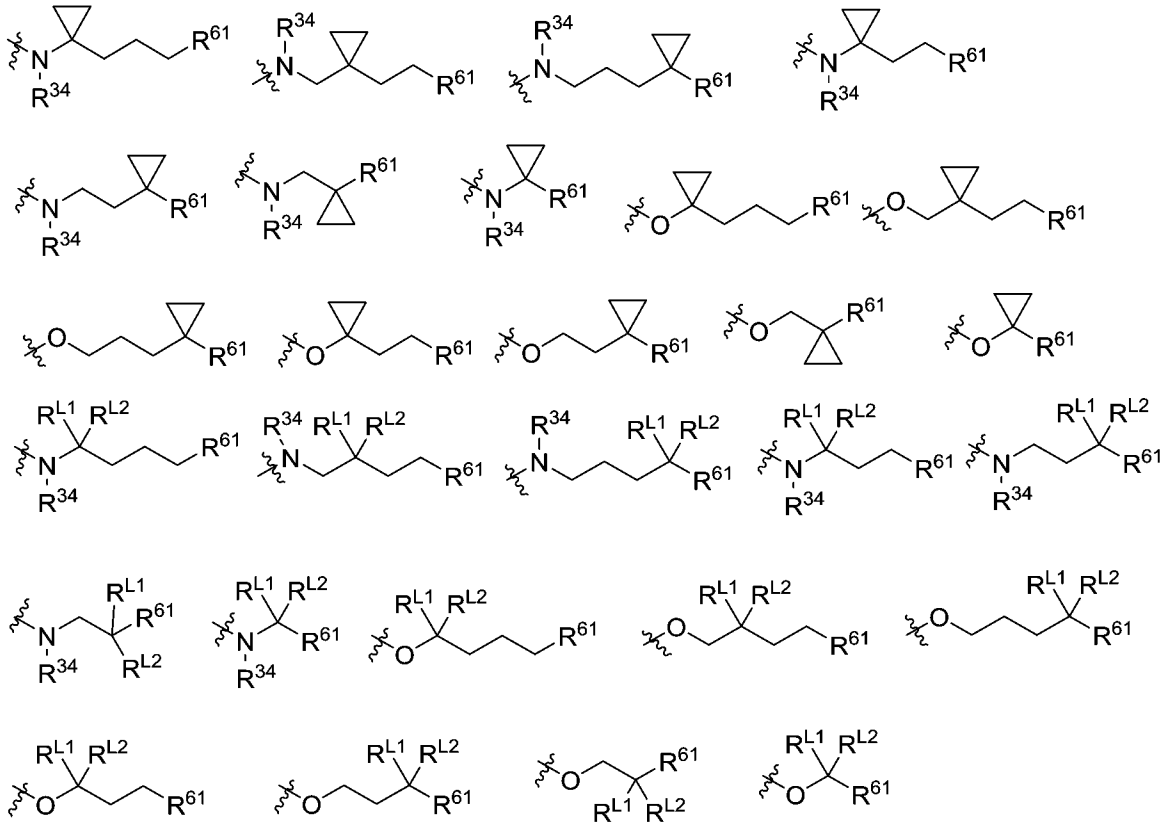


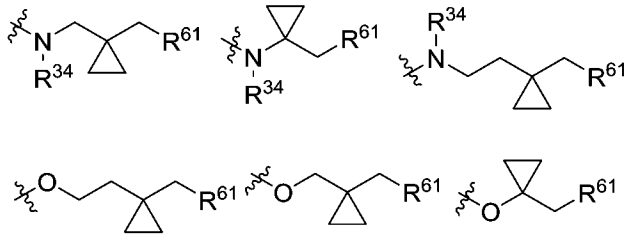


【0116】 在一實施方案中， 選自下組：



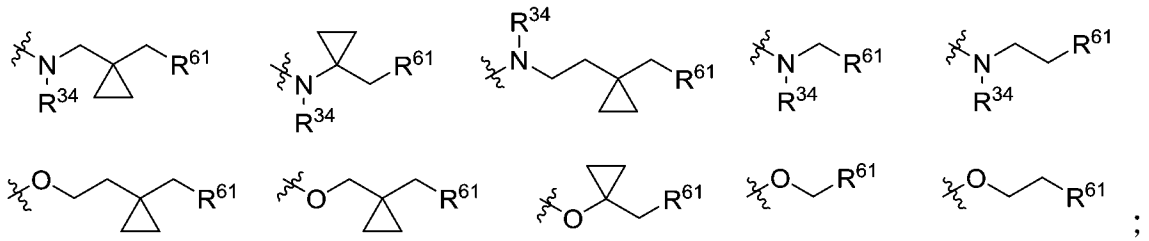
【0117】 在一實施方案中，所述-L_3-R^6選自下組：





各式中，R^{L1}、R^{L2}各自獨立地為氫、氘、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；R^{61}是雜環基、芳基、雜芳基、環烷基、$-N(R^{34})_2$、$-NHC(=NH)NH_2$、$-C(O)N(R^{34})_2$、-C1-C6 鹵代烷基、$-OR^{34}$、$-(CH_2OR^{34})(CH_2)_nOR^{34}$、$-NR^{34}C(O)$-芳基、-COOH 或-C(O)OC1-C6 烷基；其中，所述雜環基、所述$-NR^{34}C(O)$-芳基中的芳基、所述環烷基各自可任選地被一個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{35}取代或者任選地同一個碳原子上的兩個氫原子同時被$-CH_2CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2-$取代成為環丙基或環丁基；所述芳基、所述雜芳基各自可任選地被一個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{36}取代；各個R^{34}、各個R^{35}、各個R^{36}各自定義同前。較佳地，上述各式中，$N-R^{34}$中R^{34}為 H。

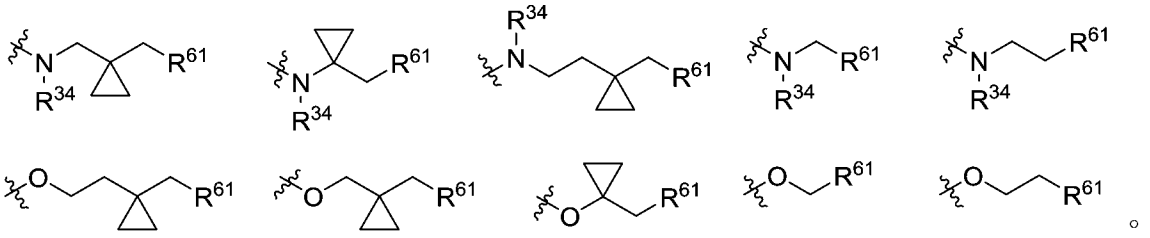
【0118】 在一實施方案中，所述$-L_3-R^6$選自下組：



各式中，R^{61}是雜環基、芳基、雜芳基、環烷基、$-N(R^{34})_2$、$-NHC(=NH)NH_2$、$-C(O)N(R^{34})_2$、-C1-C6 鹵代烷基、$-OR^{34}$、$-(CH_2OR^{34})(CH_2)_nOR^{34}$、$-NR^{34}C(O)$-芳基、-COOH 或-C(O)OC1-C6 烷

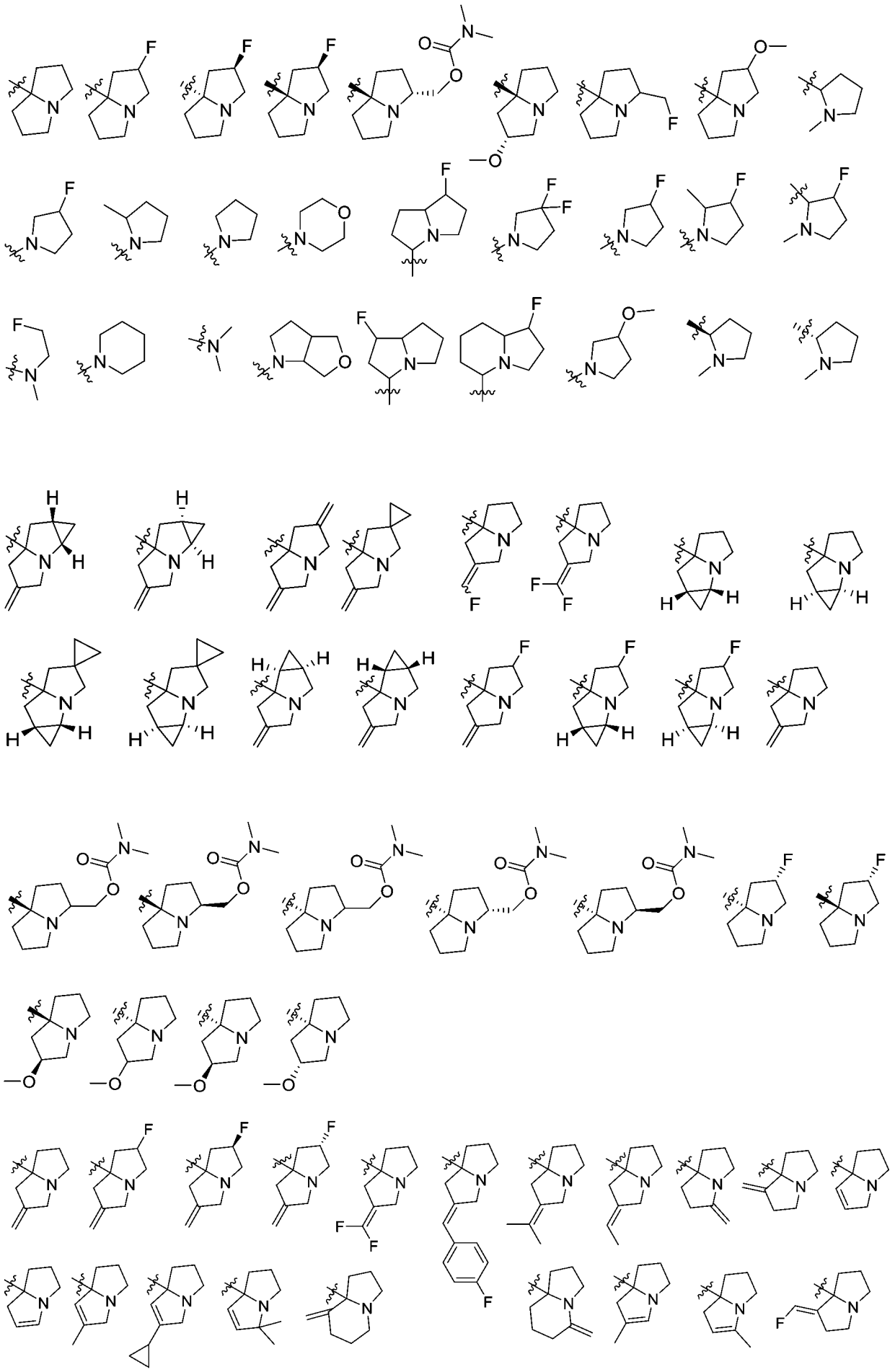
基；其中，所述雜環基必需被一個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{35} 取代或者任選地同一個碳原子上的兩個氫原子同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代成為環丙基或環丁基；所述-$NR^{34}C(O)$-芳基中的芳基、所述環烷基各自可任選地被一個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{35} 取代或者任選地同一個碳原子上的兩個氫原子同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代成為環丙基或環丁基；所述芳基、所述雜芳基各自可任選地被一個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{36} 取代；各個 R^{34}、各個 R^{35}、各個 R^{36} 各自定義同前。較佳地，上述各式中，N-R^{34} 中 R^{34} 為 H。

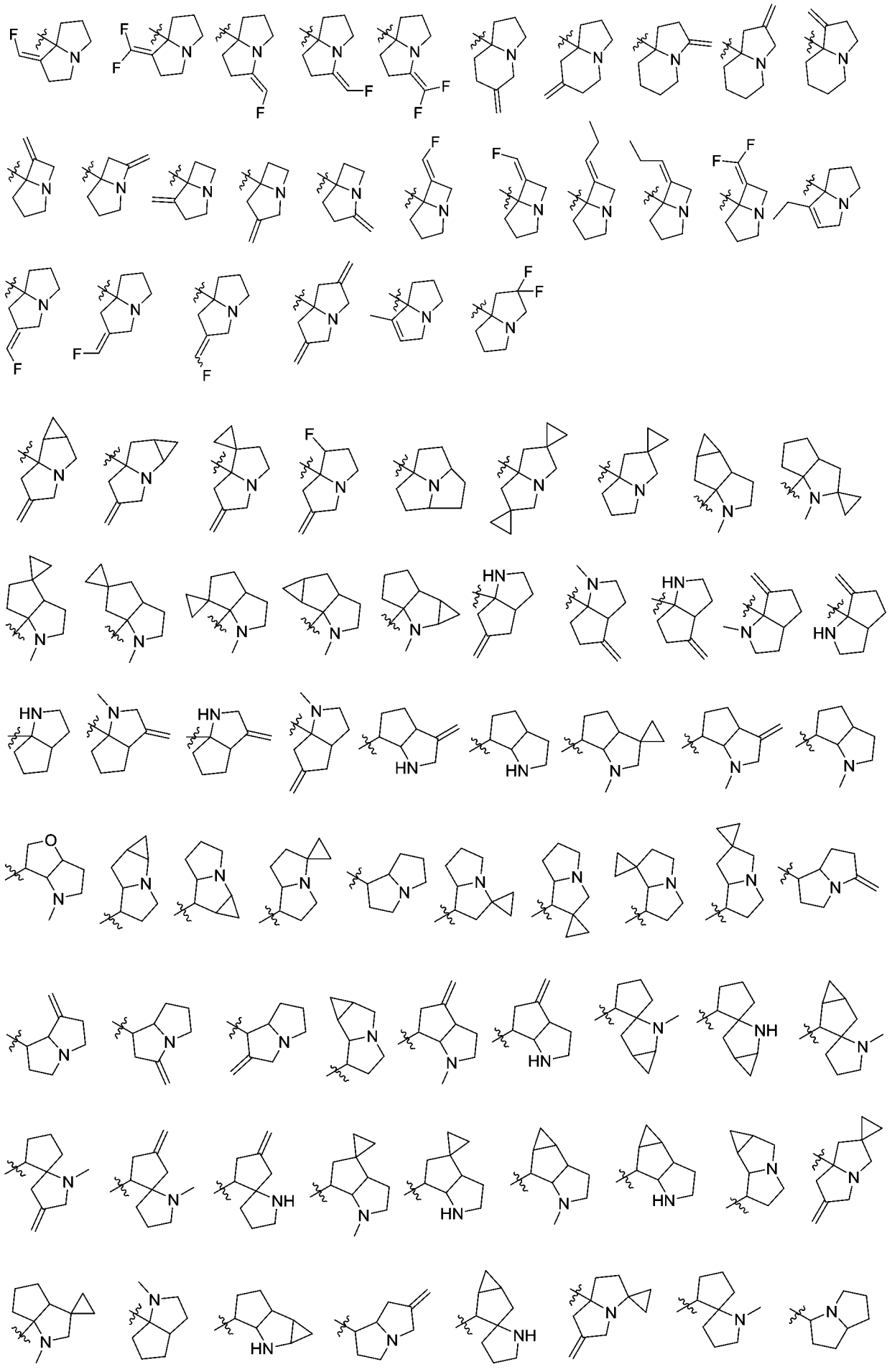
【0119】 在一實施方案中，所述-L_3-R^6 為-NH-R^{61}、-O-R^{61} 或-R^{61}；或者所述-L_3-R^6 選自下組：

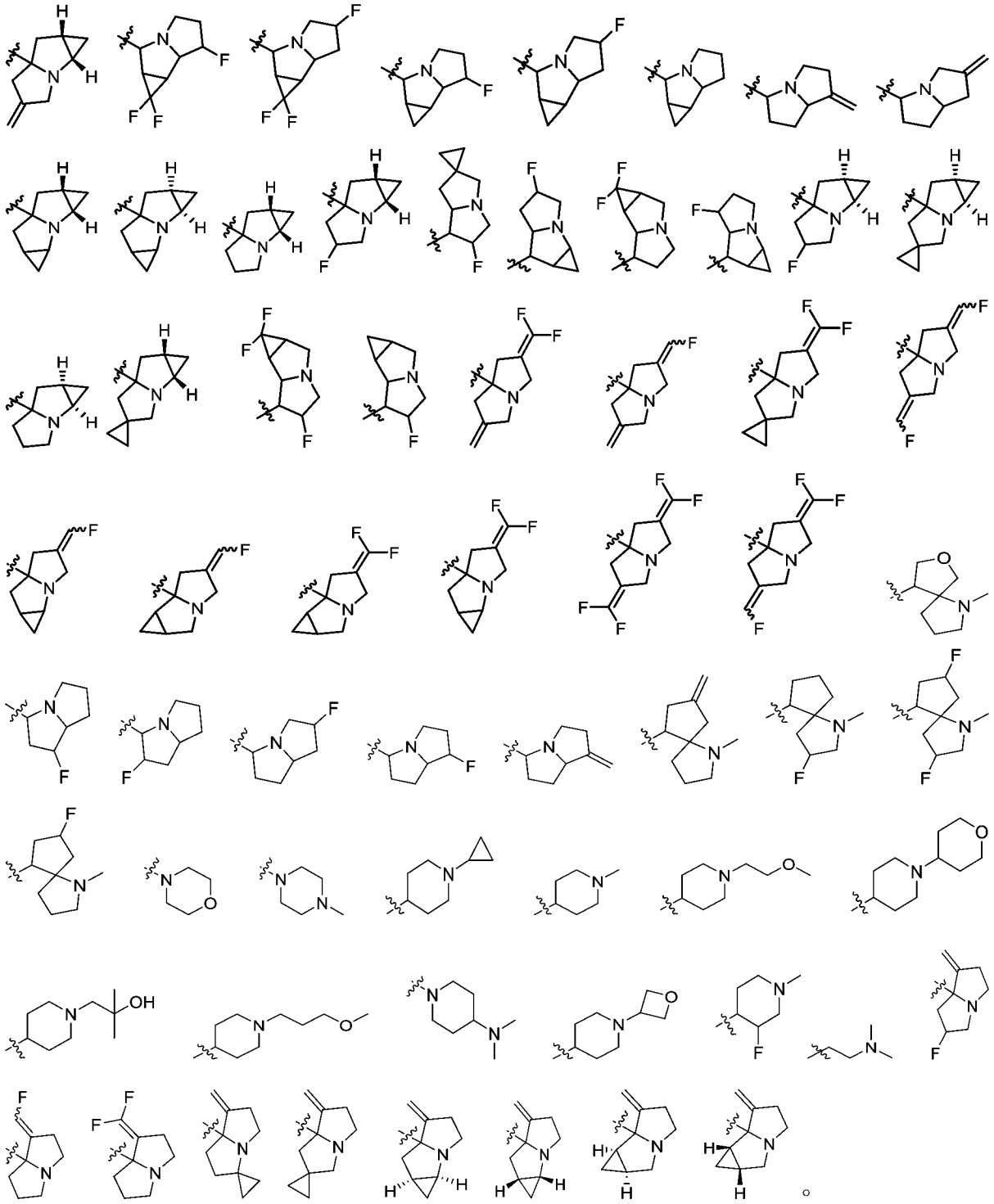


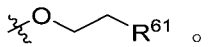
。

【0120】 各式中，N-R^{34} 中 R^{34} 為 H；各個 R^{61} 各自獨立地選自下組：

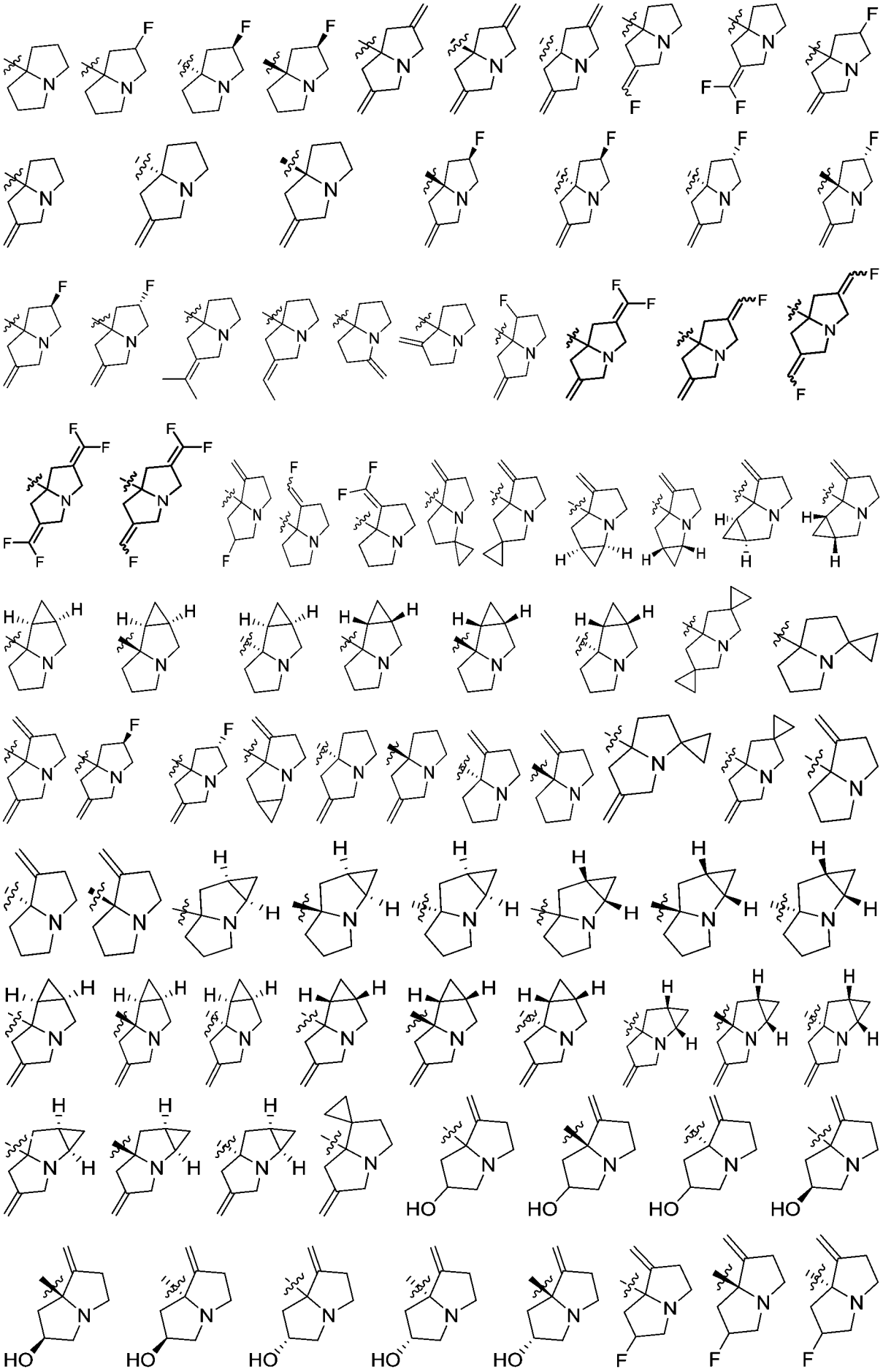


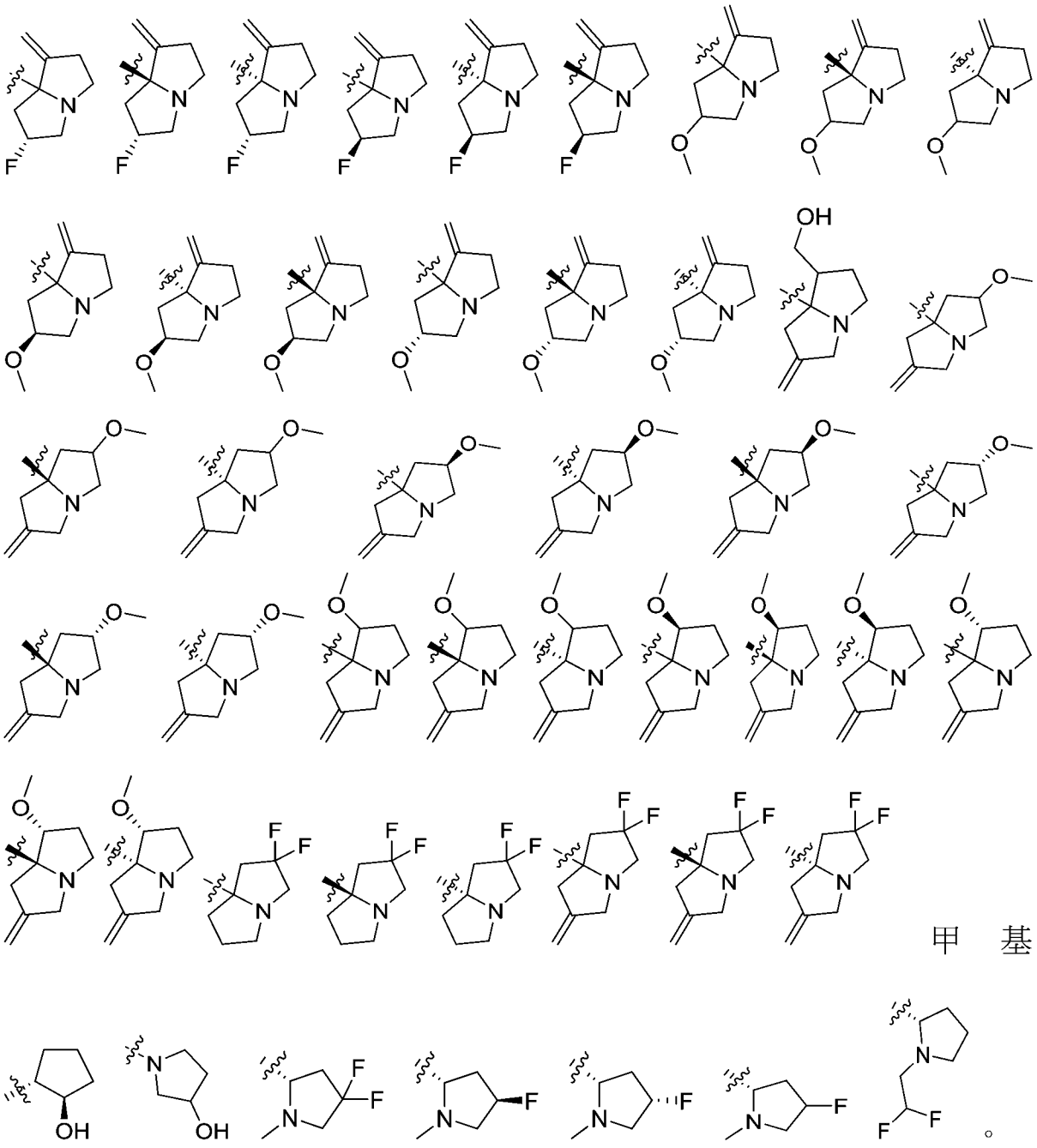




【0121】在一實施方案中，所述 -L_3-R^6 為 -O-R^{61}、或。

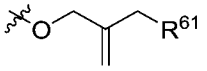
【0122】在一實施方案中，R^{61} 各自獨立地選自下組：

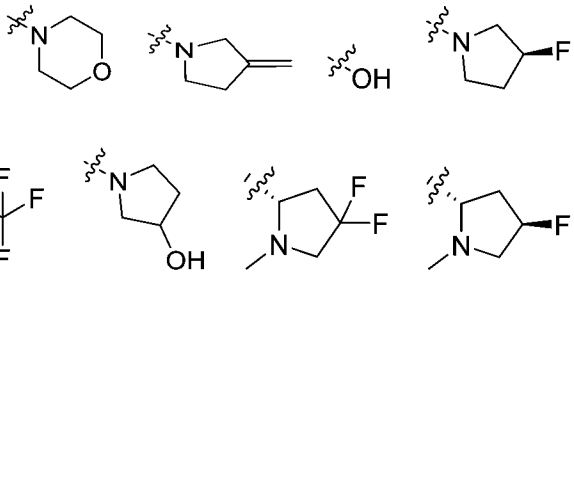




甲基

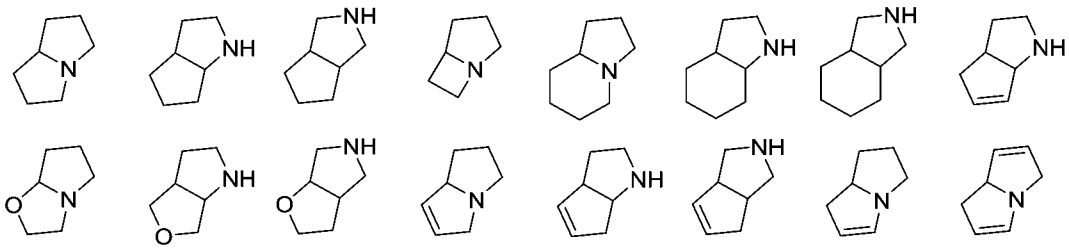
。

【0123】 在一實施方案中，所述-L_3-R^6為或。在一實施方案中，R^{61}為-OR^{34}、-$N(R^{34})_2$或雜環基；其中，所述雜環基可任選地被一個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{35}取代或者任選地同一個碳原子上的兩個氫原子同時被-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-取代成為環丙基或環丁基；各個 R^{34}、各個 R^{35}各自定義同前。較佳地，每個 R^{35}各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C3 烷基、

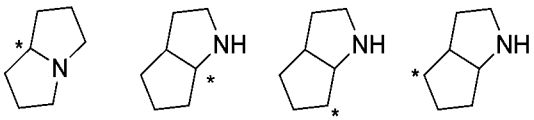
C2-C4 亞烯基、C2-C4 鹵代亞烯基或 C1-C3 鹵代烷基。較佳地，每個 R^{34} 各自獨立地為氫、C1-C3 烷基或 C1-C3 鹵代烷基。在一實施方案中，R^{61} 各自獨立地選自下組：。

【0124】 在一實施方案中，R^{61} 是六氫-1H-吡咯嗪基。

【0125】 在一實施方案中，R^{61} 是被一個 R^{35} 取代的六氫-1H-吡咯嗪基；其中，R^{35} 是鹵素、羥基、C1-C3 羥基烷基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、C2-C3 烯基、C2-C3 鹵代烯基、苯基、吡唑基或-$CH_2OC(O)N(R^{34})_2$；每個 R^{34} 各自獨立地為氫、C1-C3 烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者兩個 R^{34} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代。

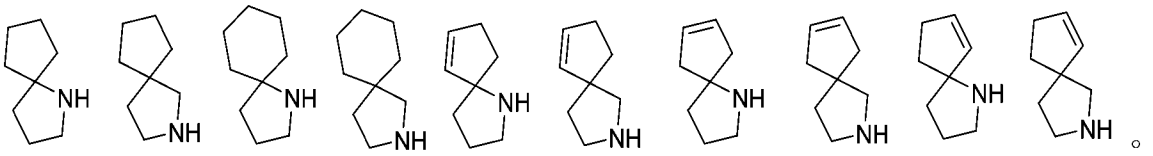
【0126】 在一實施方案中，所述 6 到 10 員稠雜環基選自下組：。

【0127】 在一實施方案中，所述 6 到 10 員稠雜環基選自下組：



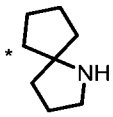
；*標註的碳原子為與分子其它部分連接的碳原子。

【0128】 在一實施方案中，所述 7 到 11 員螺雜環基選自下組：



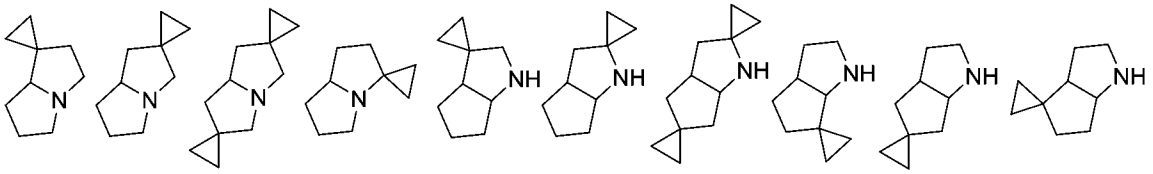
。

【0129】 在一實施方案中，所述 7 到 11 員螺雜環基選自下組：



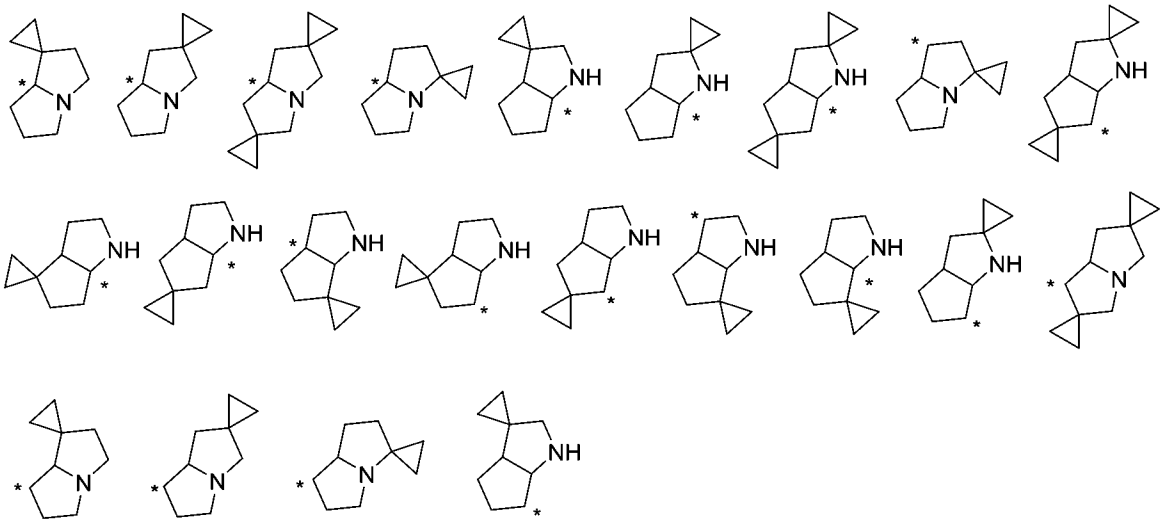
；*標註的碳原子為與分子其它部分連接的碳原子。

【0130】 在一實施方案中，所述螺環取代的 6 到 10 員稠雜環基選自下組：



。

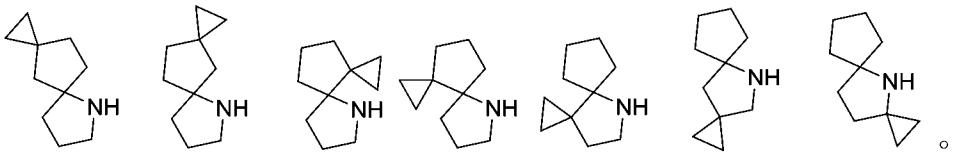
【0131】 在一實施方案中，所述螺環取代的 6 到 10 員稠雜環基選自下組：



；

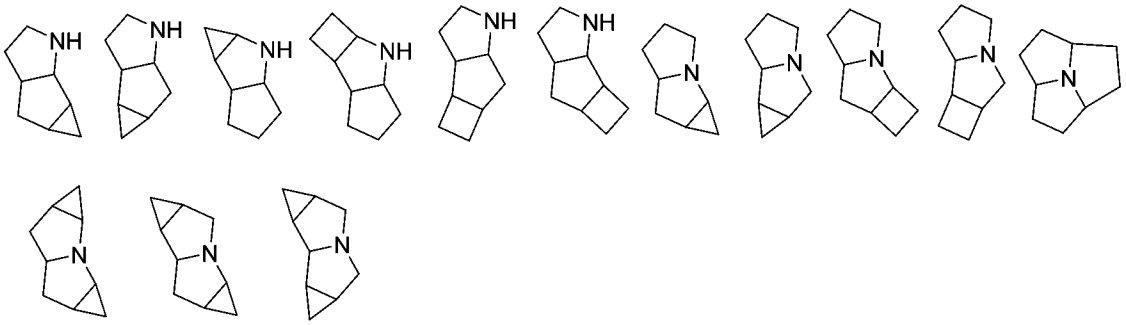
*標註的碳原子為與分子其它部分連接的碳原子。

【0132】 在一實施方案中，所述螺環取代的 7 到 11 員螺雜環基選自下組：



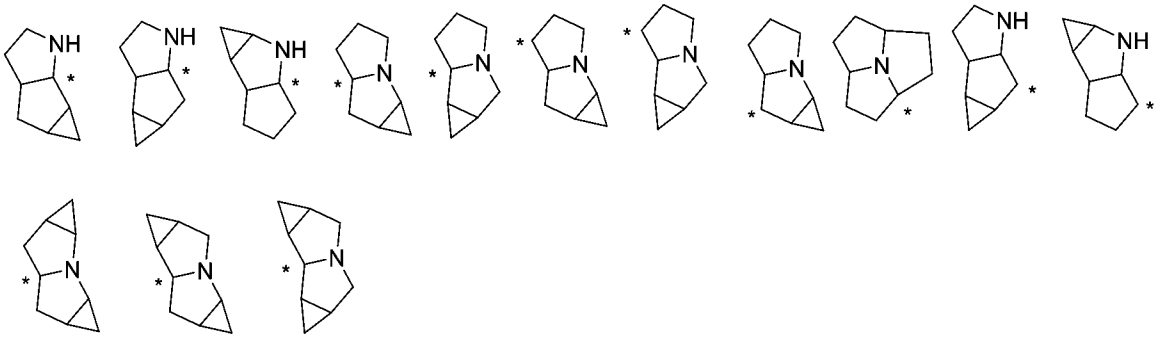
。

【0133】 在一實施方案中，所述并環取代的 6 到 10 員稠雜環基選自下組：



。

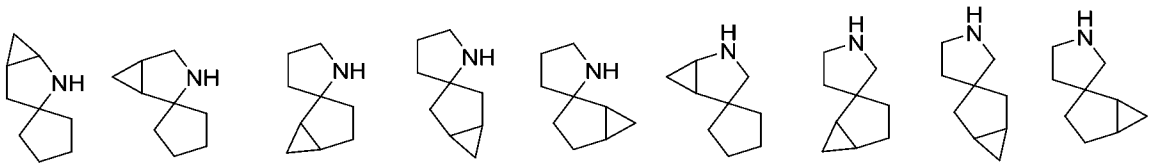
【0134】 在一實施方案中，所述并環取代的 6 到 10 員稠雜環基選自下組：



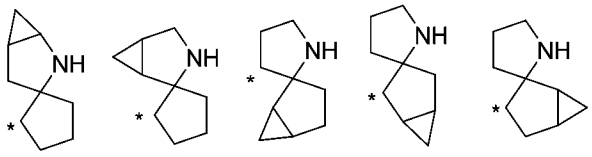
；

*標註的碳原子為與分子其它部分連接的碳原子。

【0135】 在一實施方案中，所述并環取代的 7 到 11 員螺雜環基選自下組：

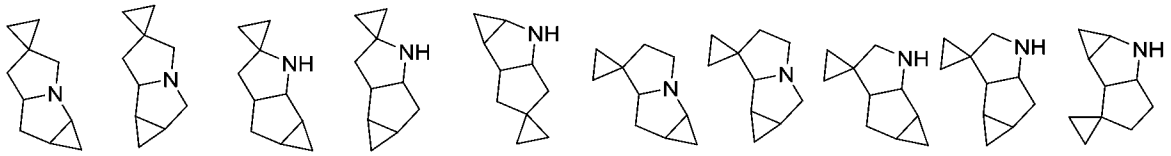


【0136】 在一實施方案中，所述并環取代的 7 到 11 員螺雜環基選自下組：

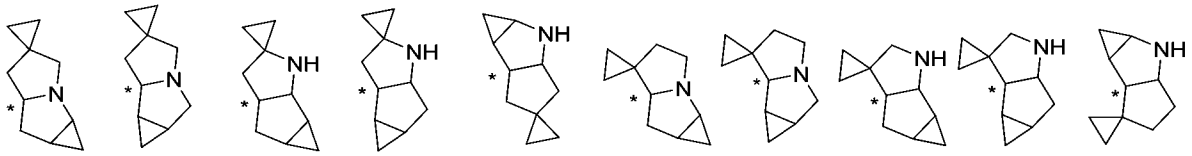


；*標註的碳原子為與分子其它部分連接的碳原子。

【0137】 在一實施方案中，所述螺環和并環取代的 6 到 10 員稠雜環基選自下組：



【0138】 在一實施方案中，所述螺環和并環取代的 6 到 10 員稠雜環基選自下組：



；*標註的碳原子為與分子其它部分連接的碳原子。

【0139】 在一實施方案中，L_3 為 O；R^6 為-L-六氫-1H-吡咯嗪基；其中，L 為 C1-C4 亞烷基；所述六氫-1H-吡咯嗪基上任意 1 個碳原子上的 2 個氫原子同時被=$CR^{2a}R^{2b}$ 取代；其中，R^{2a}、R^{2b} 各自獨立地為氫、鹵素、氰基、C1-C4 烷基或 C1-C4 鹵代烷基。較佳地，所述六氫-1H-吡咯嗪基還任選地被 1 個或多個(例如 1、2、3、4 或

5 個)R^{6a}取代；其中，各個 R^{6a} 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C6 羥基烷基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷氧基或氰基。

【0140】 在一實施方案中，L_3 為 O；R^6 為-L-六氫-1H-吡咯嗪基；其中，L 為 C1-C4 亞烷基；所述六氫-1H-吡咯嗪基上任意 1 個碳原子上的 2 個氫原子同時被=$CR^{2a}R^{2b}$取代；其中，R^{2a}、R^{2b}與相連的碳原子共同構成 C3-C6 單環環烷基或 3 到 6 員單環雜環基；所述 C3-C6 單環環烷基或 3 到 6 員單環雜環基任選地被 1、2、3 個選自鹵素、氰基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 鹵代烷基、C1-C4 鹵代烷氧基、C6-C10 芳基、5 員或 6 員單環雜芳基的基團取代。較佳地，所述六氫-1H-吡咯嗪基還任選地被 1 個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{6a}取代；其中，各個 R^{6a} 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C6 羥基烷基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷氧基或氰基。

【0141】 在一實施方案中，L_3 為 O；R^6 為-L-六氫-1H-吡咯嗪基；其中，L 為 C1-C4 亞烷基；所述六氫-1H-吡咯嗪基上任意 2 個碳原子中一碳原子上的 2 個氫原子同時被=$CR^{2a}R^{2b}$取代；其中，R^{2a}、R^{2b}各自獨立地為氫、鹵素、氰基、C1-C4 烷基或 C1-C4 鹵代烷基。較佳地，所述六氫-1H-吡咯嗪基還任選地被 1 個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{6a}取代；其中，各個 R^{6a} 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C6 羥基烷基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷氧基或氰基。

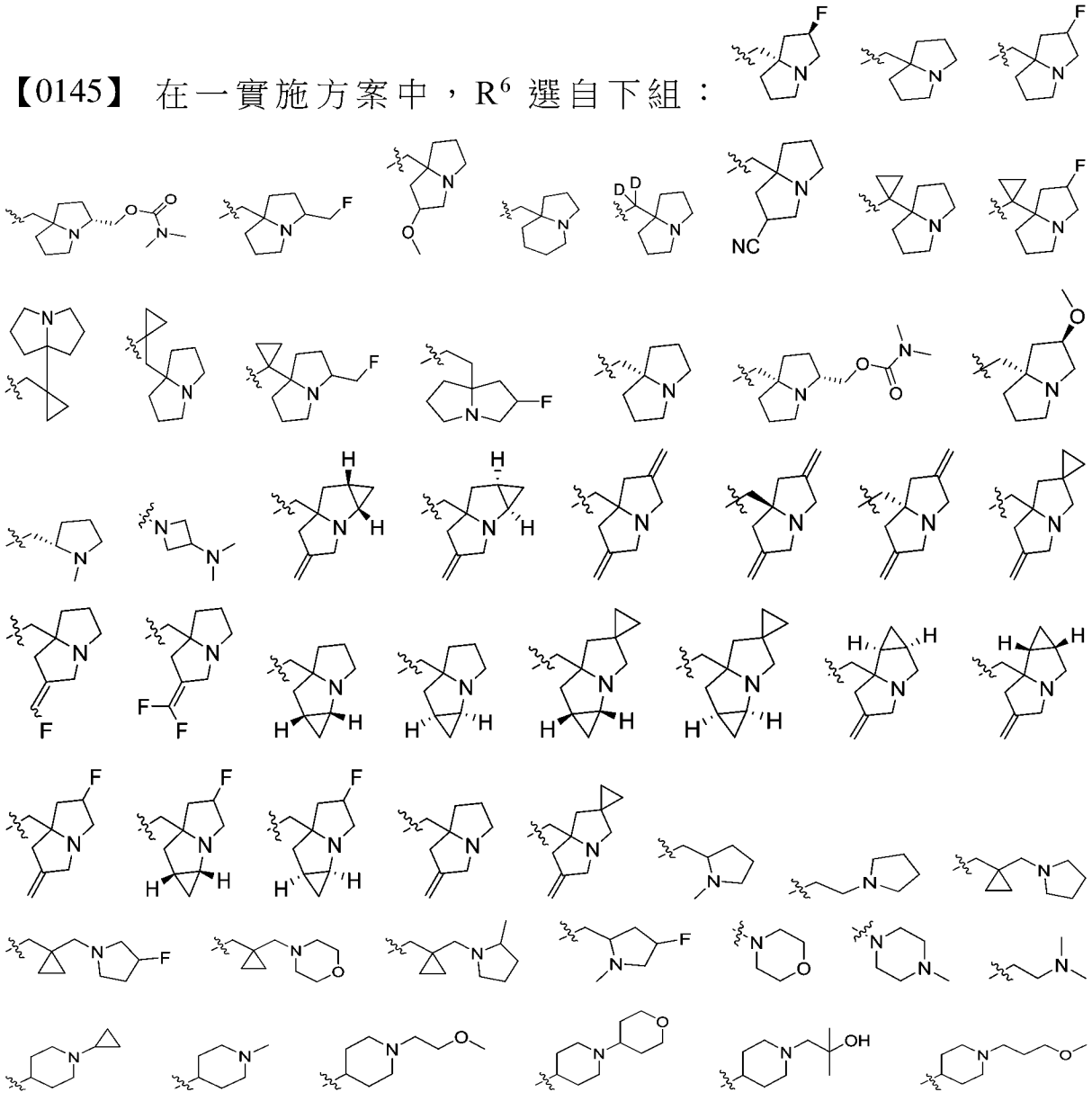
【0142】 在一實施方案中，L_3 為 O；R^6 為-L-六氫-1H-吡咯嗪基；其中，L 為 C1-C4 亞烷基；所述六氫-1H-吡咯嗪基上任意 2 個碳原子中一碳原子上的 2 個氫原子同時被=$CR^{2a}R^{2b}$ 取代；其中，一對 R^{2a}、R^{2b} 各自獨立地為氫、鹵素、氰基、C1-C4 烷基或 C1-C4 鹵代烷基；另一對 R^{2a}、R^{2b} 與相連的碳原子共同構成 C3-C6 單環環烷基或 3 到 6 員單環雜環基；所述 C3-C6 單環環烷基或 3 到 6 員單環雜環基任選地被 1、2、3 個選自鹵素、氰基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 鹵代烷基、C1-C4 鹵代烷氧基、C6-C10 芳基、5 員或 6 員單環雜芳基的基團取代。較佳地，所述六氫-1H-吡咯嗪基還任選地被 1 個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{6a} 取代；其中，各個 R^{6a} 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C6 羥基烷基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷氧基或氰基。

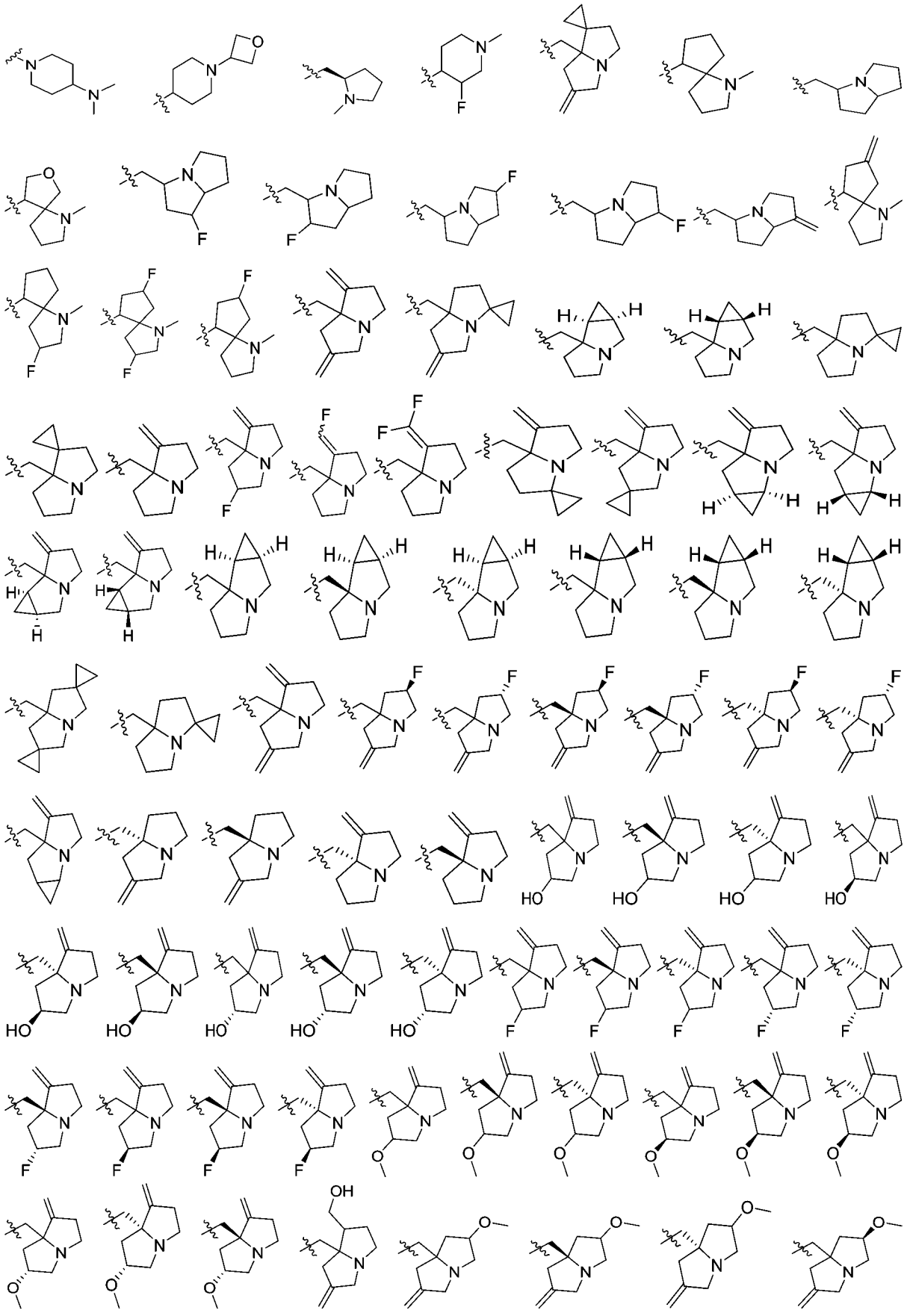
【0143】 在一實施方案中，L_3 為 O；R^6 為-L-六氫-1H-吡咯嗪基；其中，L 為 C1-C4 亞烷基；所述六氫-1H-吡咯嗪基上任意 2 個碳原子中一碳原子上的 2 個氫原子同時被=$CR^{2a}R^{2b}$ 取代；其中，兩對 R^{2a}、R^{2b} 各自獨立地與相連的碳原子共同構成 C3-C6 單環環烷基或 3 到 6 員單環雜環基；所述 C3-C6 單環環烷基或 3 到 6 員單環雜環基任選地被 1、2、3 個選自鹵素、氰基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 鹵代烷基、C1-C4 鹵代烷氧基、C6-C10 芳基、5 員或 6 員單環雜芳基的基團取代。較佳地，所述六氫-1H-吡咯嗪基還任選地被 1 個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{6a} 取代；其

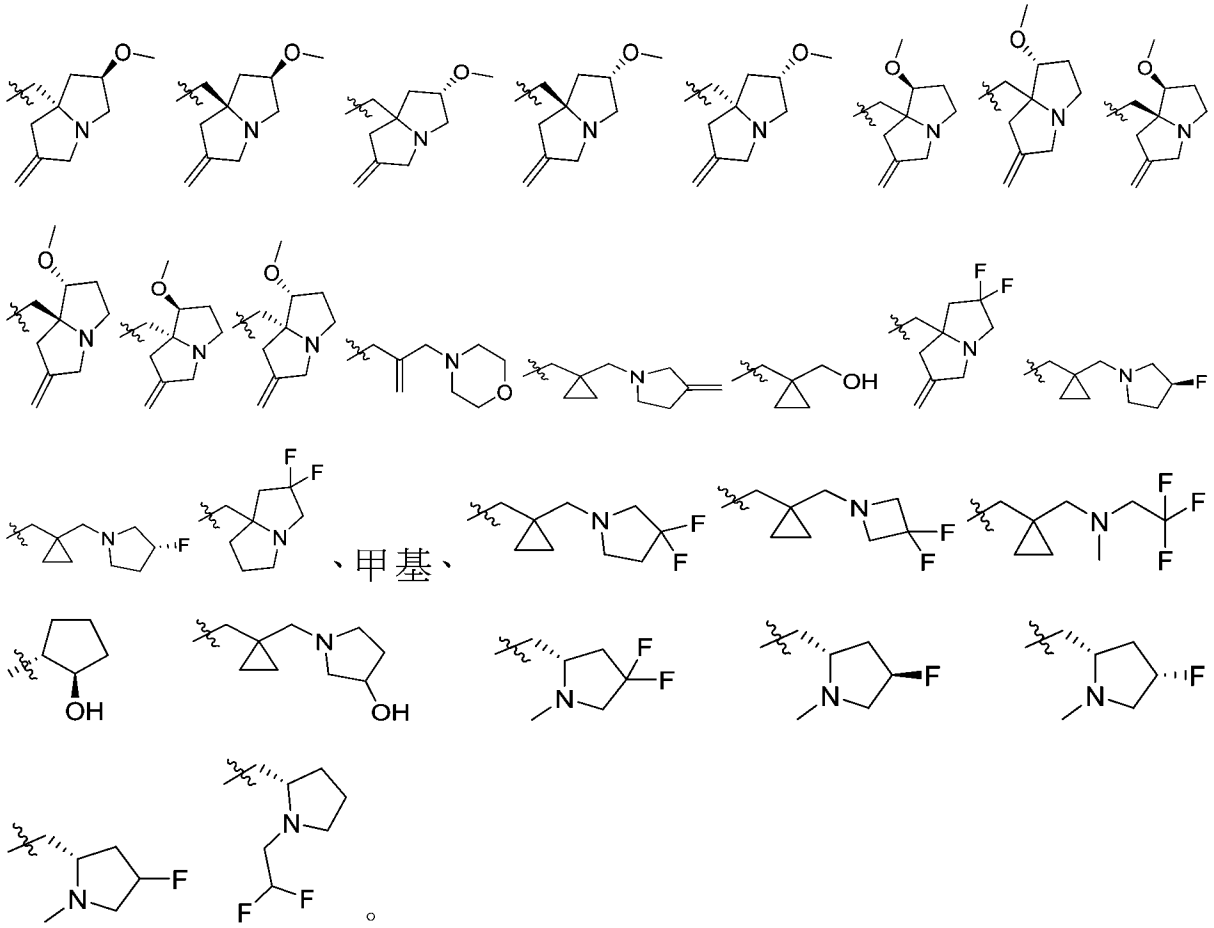
中，各個 R^{6a} 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C6 羥基烷基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷氧基或氰基。

【0144】 在一實施方案中，L_3 為 O；R^6 為-L-六氫-1H-吡咯嗪基；其中，L 為 C1-C4 亞烷基；所述六氫-1H-吡咯嗪基被 1 個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^{6a} 取代；其中，各個 R^{6a} 各自獨立地為鹵素、羥基、C1-C6 羥基烷基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷氧基或氰基。

【0145】 在一實施方案中，R^6 選自下組：







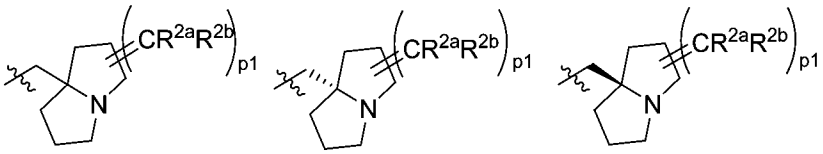
【0146】 在一實施方案中，R^6 為-L-6 到 10 員稠雜環基；所述 6 到 10 員稠雜環基具有 1、2、3 或 4 個選自 $N(R^m)$、S、S(=O)、$S(=O)_2$、O 的雜原子作為環原子；R^m 為無、氫、C1-C4 烷基、氘代 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、C3-C20 環烷基或 3 到 20 員雜環基；其中，L 為一個鍵、C1-C4 亞烷基或雜芳基；所述 6 到 10 員稠雜環基為飽和的；所述 6 到 10 員稠雜環基上任意 1 個或 2 個碳原子中同一碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被 $=CR^{2a}R^{2b}$ 取代；所述 6 到 10 員稠雜環基任選地還被 1 個或多個 R^{6a} 取代；R^{2a}、R^{2b}、R^{6a} 各自定義同前。較佳地，R^{2a}、R^{2b} 各自獨立地為氫、鹵素或 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基；R^{6a} 為鹵素、羥基、或 C1-C6 烷基。

【0147】 在一實施方案中，R^6 為-L-6 到 10 員稠雜環基；所述 6 到

10 員稠雜環基為六氫-1H-吡咯嗪基；其中，L 為 C1-C4 亞烷基；所述 6 到 10 員稠雜環基上任意 1 個或 2 個碳原子中同一碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被=$CR^{2a}R^{2b}$取代；所述 6 到 10 員稠雜環基任選地還被 1 個或多個 R^{6a} 取代；R^{2a}、R^{2b}、R^{6a} 各自定義同前。較佳地，R^{2a}、R^{2b} 各自獨立地為氫、鹵素或 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基；R^{6a} 為鹵素、羥基、或 C1-C6 烷基。

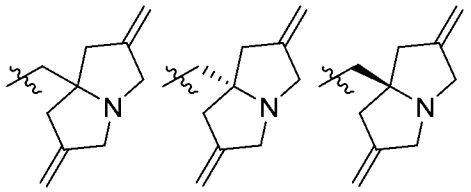
【0148】 在一實施方案中，R^6 為-L-6 到 10 員稠雜環基；所述 6 到 10 員稠雜環基為六氫-1H-吡咯嗪基；其中，L 為 C1-C2 亞烷基；所述 6 到 10 員稠雜環基上任意 1 個或 2 個碳原子中同一碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被=$CR^{2a}R^{2b}$取代；所述 6 到 10 員稠雜環基任選地還被 1 個或多個 R^{6a} 取代；R^{2a}、R^{2b} 各自獨立地為氫或氟；R^{6a} 為鹵素、羥基或 C1-C6 烷基。

【0149】 在一實施方案中，R^6 選自下組：

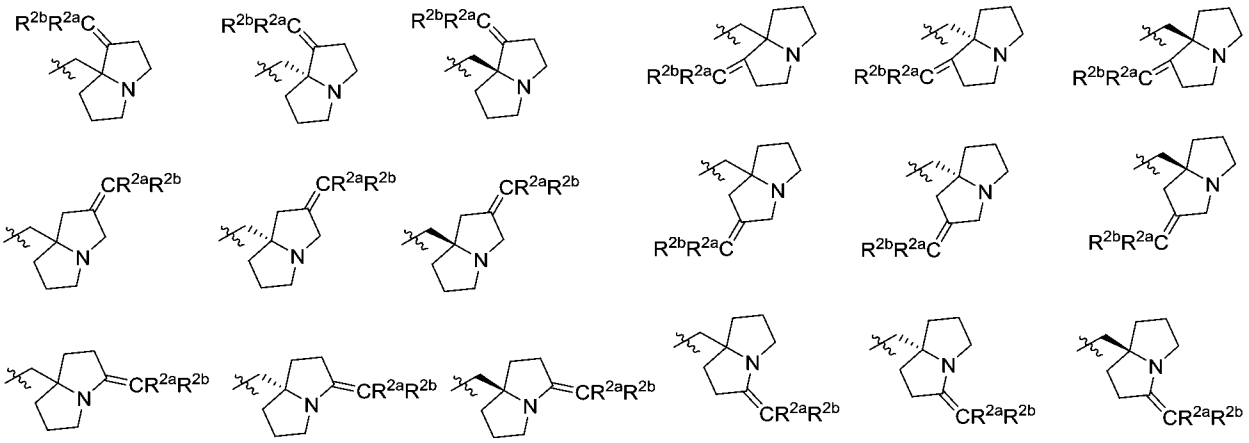


；

各式中，各個 p1 各自獨立地為 1 或 2；R^{2a}、R^{2b} 各自定義同前。較佳地，R^{2a}、R^{2b} 各自獨立地為氫、鹵素或 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基。較佳地，所述 1H-吡咯嗪任選地還被 1 個或多個 R^{6a} 取代；R^{6a} 定義同前。較佳地，R^{6a} 各自獨立地為鹵素或 C1-C6 烷氧基。

【0150】 在一實施方案中，R^6 選自下組：。

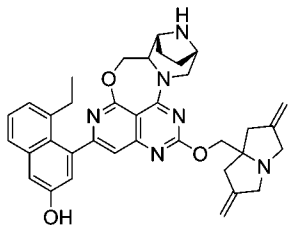
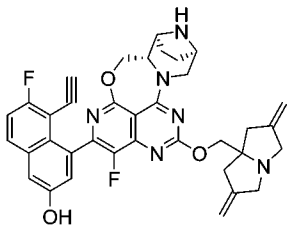
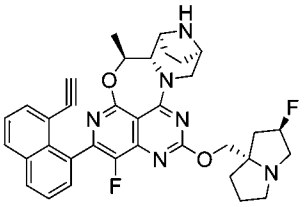
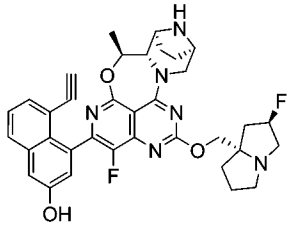
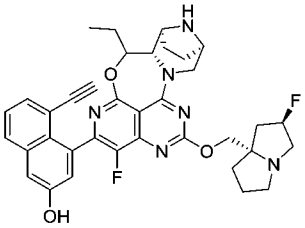
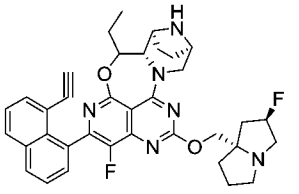
【0151】 在一實施方案中，R^6 選自下組：

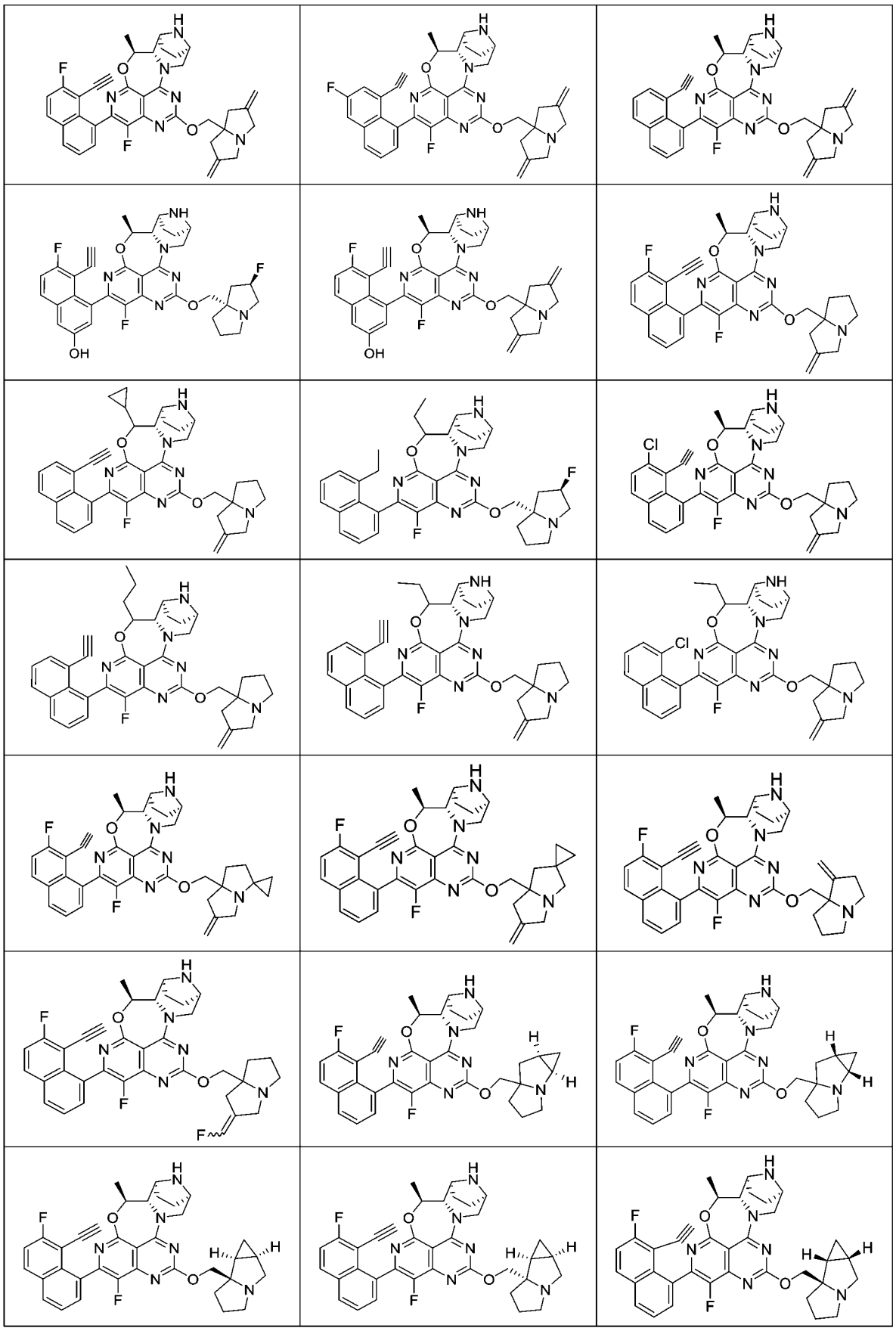


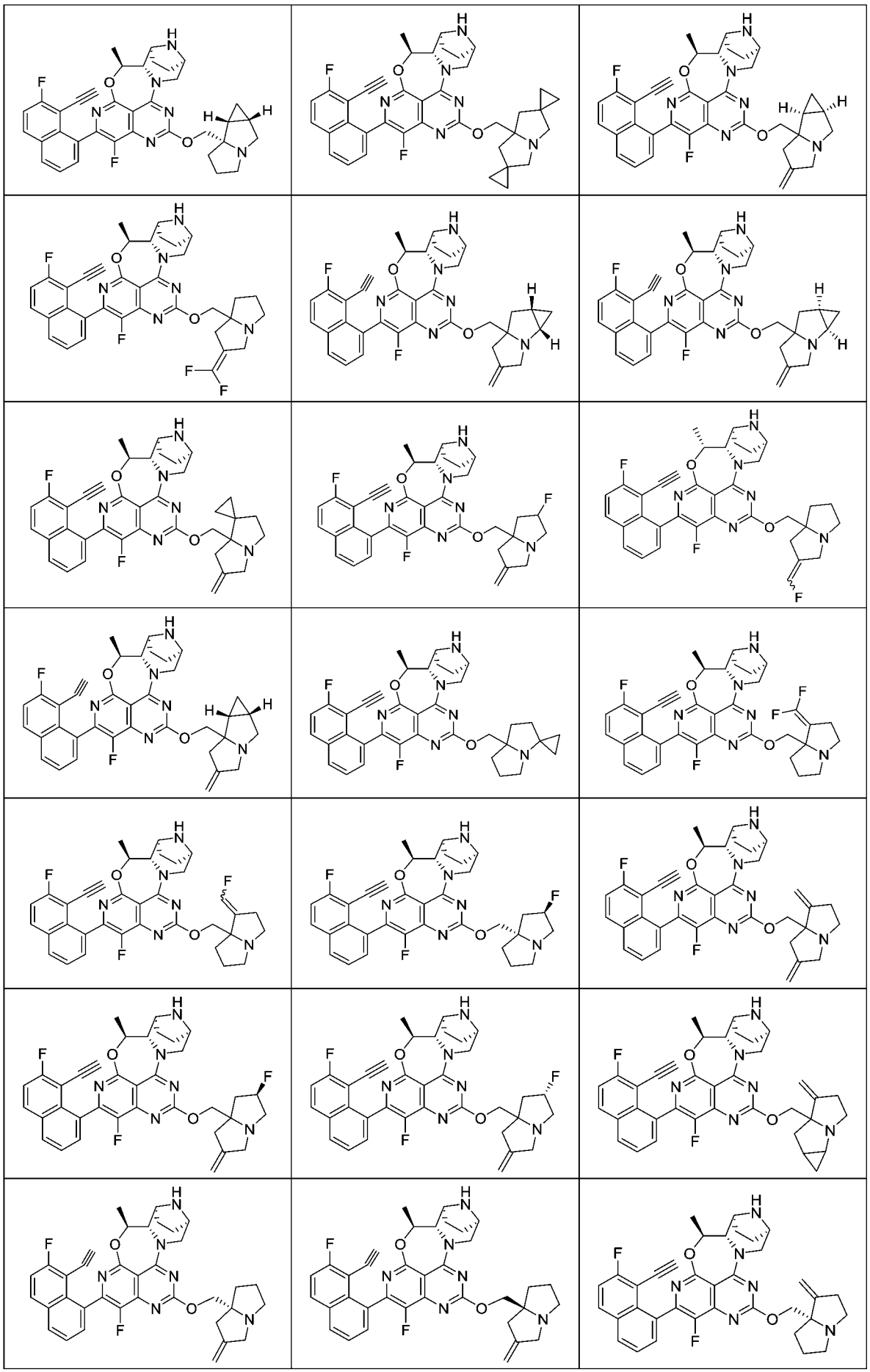
【0152】 各式中，R^{2a}、R^{2b} 各自定義同前。較佳地，R^{2a}、R^{2b} 各自獨立地為氫、鹵素或 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基。較佳地，所述 1H-吡咯嗪任選地還被 1 個或多個(例如 2 個或 3 個)R^{6a} 取代；R^{6a} 定義同前。較佳地，R^{6a} 各自獨立地為鹵素或 C1-C6 烷氧基。

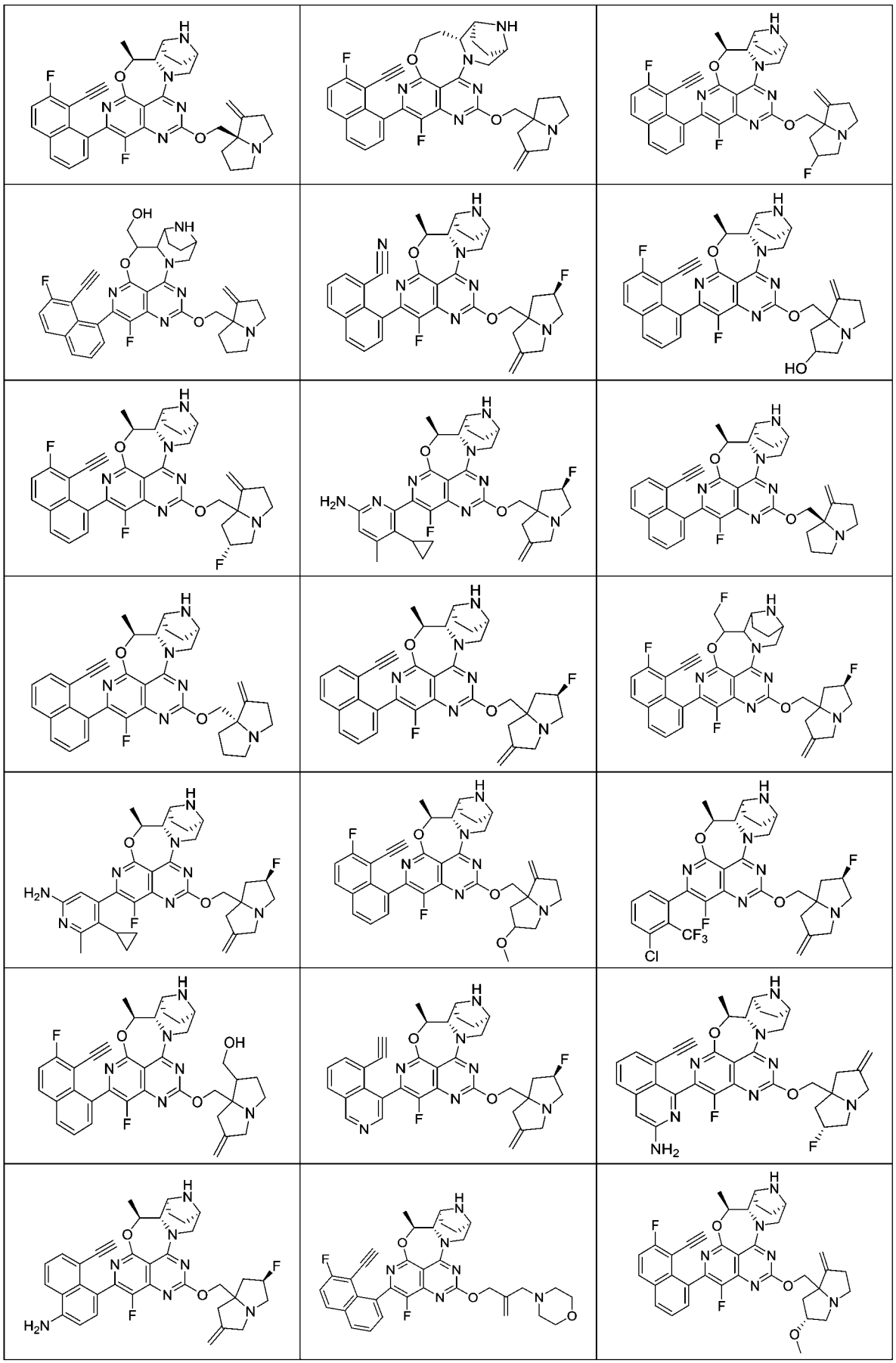
【0153】 在一實施方案中，所述化合物選自表(I)。

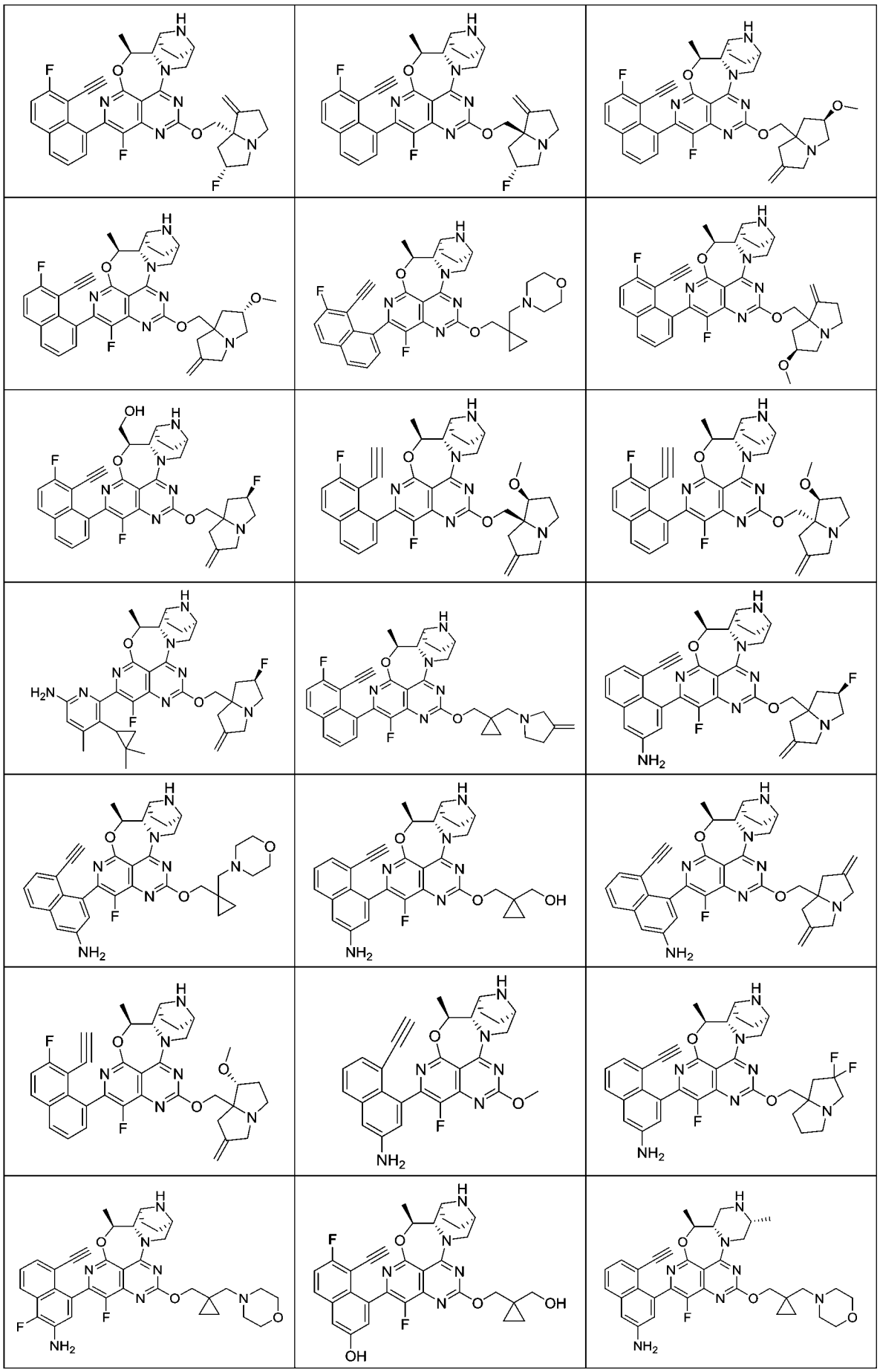
【0154】 表(I)

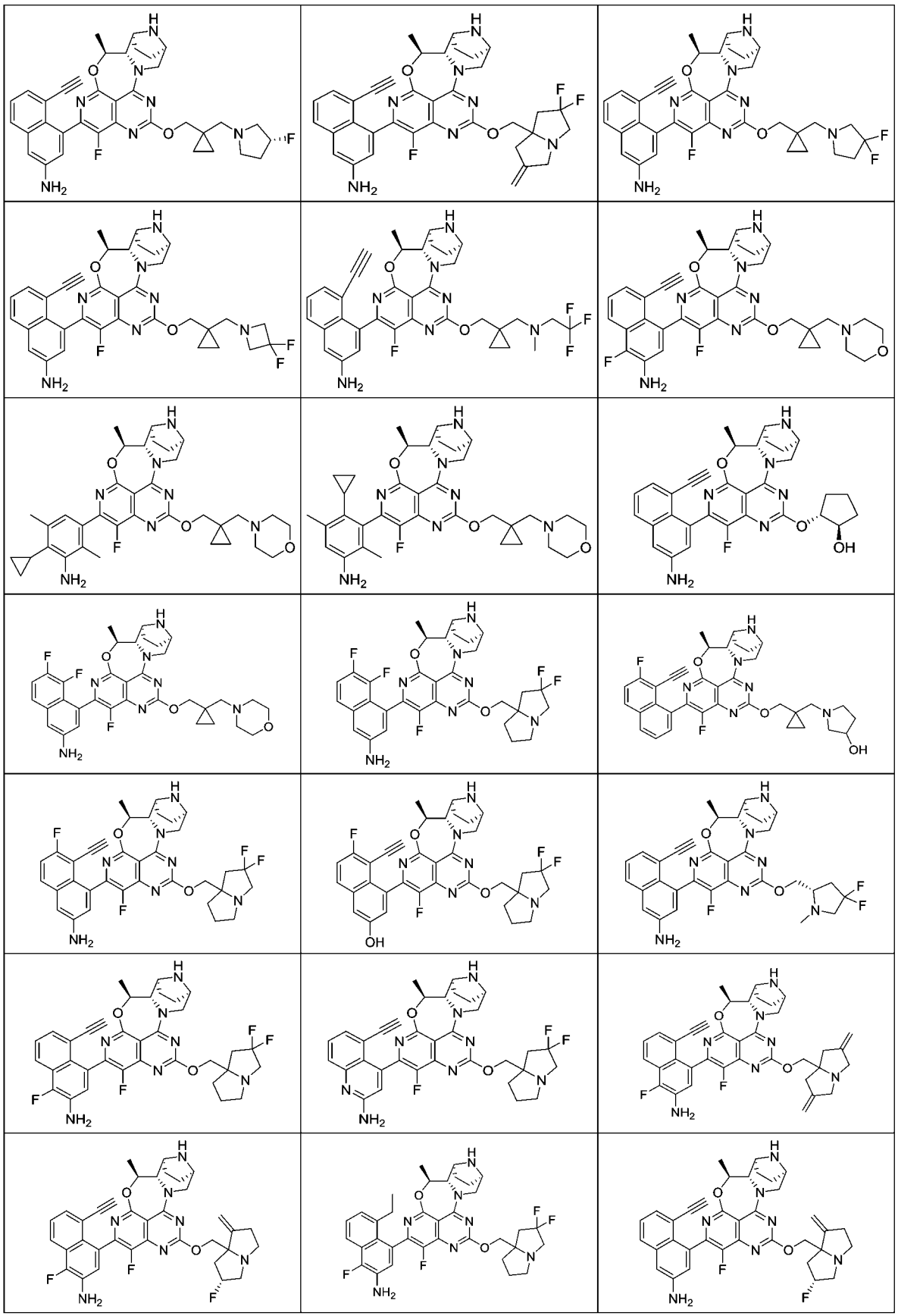
		
		

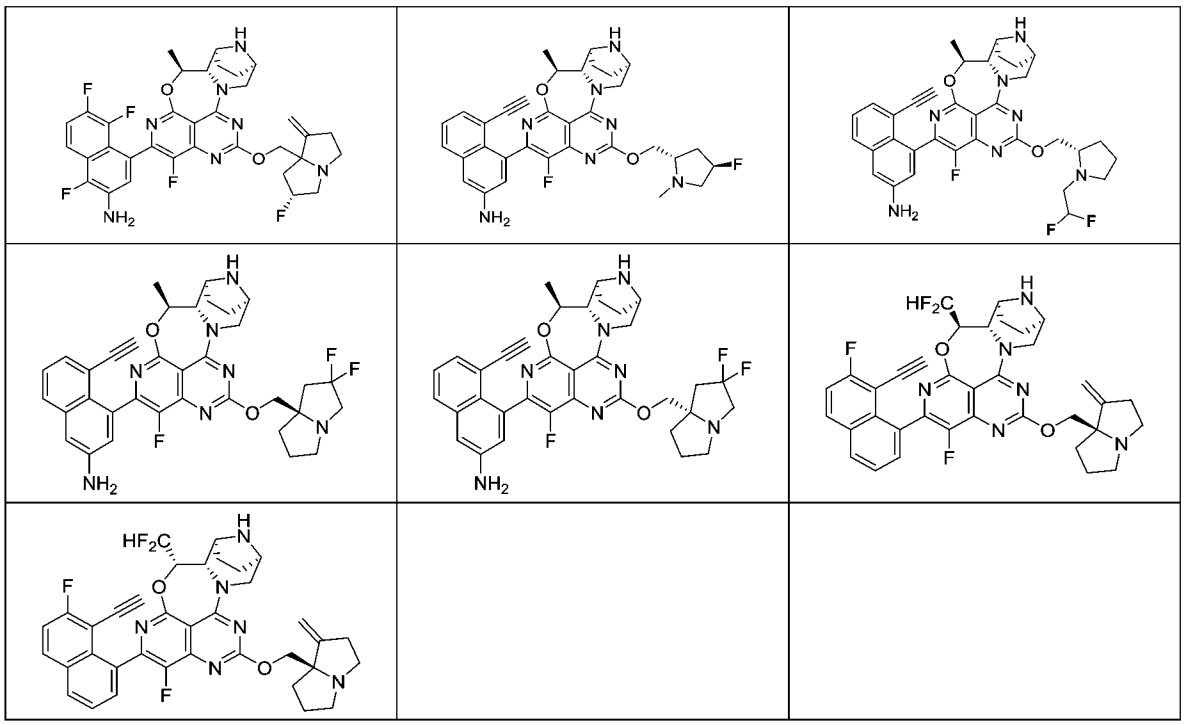




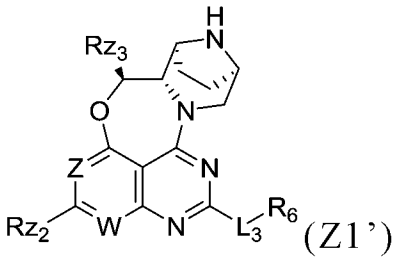








【0155】 本發明的第一方面還提供式(Z1')所示化合物、其立體異構體、氘代化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中，

W 為 N 或 CRz1，Rz1 為氫、鹵素、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基；

Z 為 N 或 CRz11，Rz11 為氫、鹵素、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基；

Rz2 為取代或未取代的苯基、萘基、喹啉、異喹啉、苯并[b]噻吩、苯并[d]噻唑、吲哚、吲唑或吡啶；所述取代是指苯基、萘基、喹啉、異喹啉、苯并[b]噻吩、苯并[d]噻唑、吲哚、吲唑或吡啶上 1、2、3、4 或 5 個氫原子各自獨立地被 R^1 取代；

Rz3 為氫、氘、甲基、氘代甲基或鹵代甲基或-CD_2F 或-CDF_2；

R^1 選自下組：C1-C6 烷基、鹵素、羥基、氰基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 鹵代烷氧基、氰基、$NR^{21}R^{22}$、$C(O)NR^{23}R^{24}$、CH_2R^{25}、N=S(O)(C1-C6 烷基)$_2$、S(O)C1-C6 烷基、$S(O)_2R^{26}$、-S-C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C2-C6 羥基炔基、C1-C6 氰基烷基、三唑基、-S-C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 羥基烷基、-$CH_2C(O)NR^{27}R^{28}$、-C2-C6 炔基-$NR^{29}R^{30}$、C2-C6 氘代炔基、(C1-C6 烷氧基)C1-C6 鹵代烷基-或環烷基；其中，所述環烷基任選地被鹵素或 C1-C6 烷基取代；其中，

R^{21} 為 H、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵代烷基、C(O)C1-C6 烷基或 C(O)OC1-C6 烷基；R^{22} 為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{21}、R^{22} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{23}、R^{24} 各自獨立地為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{23}、R^{24} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

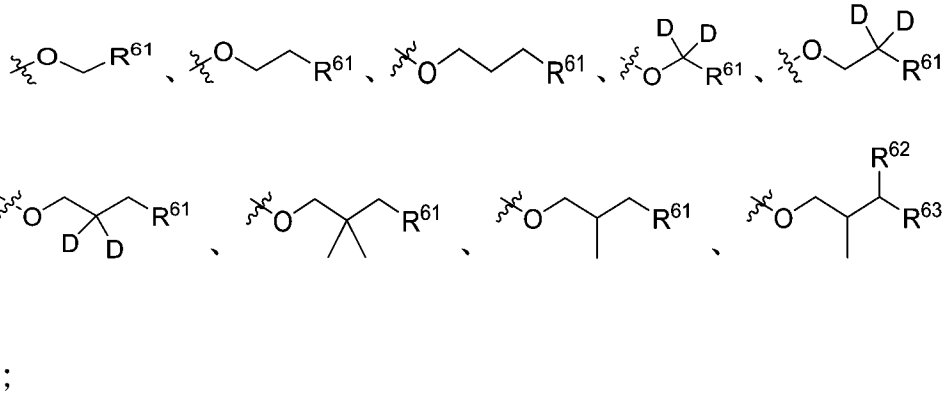
R^{25} 為羥基、氰基、雜環基、$NR^{251}R^{252}$、$C(O)NR^{253}R^{254}$ 或 SO_2C1-C6 烷基；其中，R^{251}、R^{252}、R^{253}、R^{254} 各自獨立地為 H 或 C1-C6 烷基；或者 R^{251}、R^{252} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個

選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；或者 R^{253}、R^{254} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{26} 為 C1-C6 烷基、C1-C6 鹵代烷基或 $NR^{261}R^{262}$；其中，R^{261}、R^{262} 各自獨立地為 H 或 C1-C6 烷基；或者 R^{261}、R^{262} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{27}、R^{28} 各自獨立地為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{27}、R^{28} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{29}、R^{30} 各自獨立地為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{29}、R^{30} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

$-L_3-R^6$ 為 
或 ；

R^{61}為 3 到 6 員雜環基或 6 到 10 員稠雜環基；

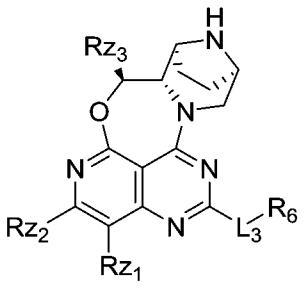
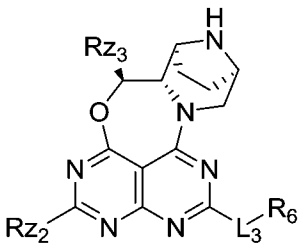
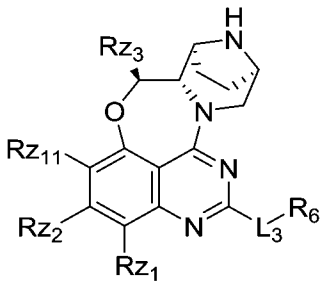
所述 3 到 6 員雜環基任選地被 1 個或 2 個選自氘、C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、鹵素的基團取代；或者所述 3 到 6 員雜環基上任意 1 個或 2 個碳原子中同一碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被=$CR^{2a}R^{2b}$取代；其中，R^{2a}、R^{2b}各自獨立地為氫、鹵素、C1-C4 烷基或 C1-C4 鹵代烷基；

所述 6 到 10 員稠雜環基任選地被 1 個或 2 個選自氘、C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、鹵素的基團取代；或者所述 6 到 10 員稠雜環基上任意 1 個或 2 個碳原子中同一碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被氘或=$CR^{2a}R^{2b}$取代；其中，R^{2a}、R^{2b}各自獨立地為氫、鹵素、C1-C4 烷基或 C1-C4 鹵代烷基；或者每一對 R^{2a}、R^{2b}各自獨立地與相連的碳原子共同構成 C3-C6 單環環烷基或 3 到 6 員單環雜環基；以及

所述 3 到 6 員雜環基或所述 6 到 10 員稠雜環基進一步任選地被 1 個或 2 個選自 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、鹵素的基團取代；

所述 R^{62}為羥基或鹵素；R^{63}為 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基或鹵素。

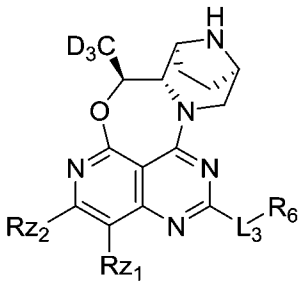
【0156】 在一實施方案中，式(Z1')所示化合物為式(Z1)、式(Z2)或式(Z3)所示化合物；

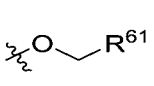
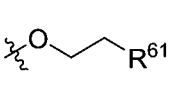
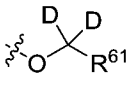
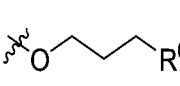
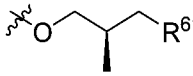

(Z1)

(Z2)

(Z3)

式中，Rz11、Rz1、Rz2、Rz3、L_3、R_6各自定義同前。

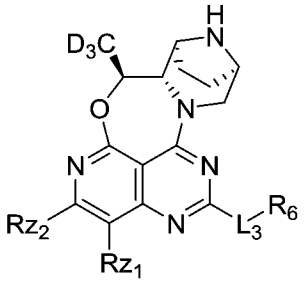
【0157】 在一實施方案中，Rz3 為甲基、氘代甲基或鹵代甲基。

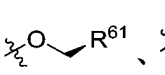
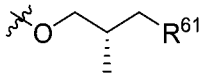
【0158】 在一實施方案中，式(Z1')所示化合物為式(Z)所示化合物；式中，Rz1、Rz2 各自定義同前；


(Z)；

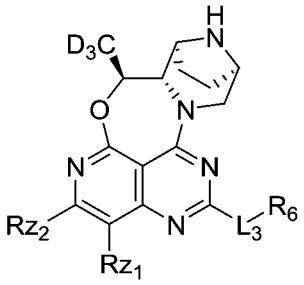
$-L_3-R^6$ 為 、、、、、或；R^{61} 為 3 到 6 員雜環基或 6 到 10 員稠雜環基；所述 3 到 6 員雜環基任選地被 1 個或 2 個選自 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、鹵素的基團取代；所述 6 到 10 員稠雜環基上任意 1 個或 2 個碳原子中同一碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被氘或=$CR^{2a}R^{2b}$取代；其中，R^{2a}、R^{2b}各自獨立地為氫、鹵素、C1-C4 烷基或 C1-C4 鹵代烷基。

【0159】 在一實施方案中，式(Z1')所示化合物為式(Z)所示化合物；


(Z)；

式中，Rz1、Rz2、R_6各自定義同前；$-L_3-R^6$為、、或；R^{61}定義同前。本發明式(Z)所示化合物作為 KRAS G12D 抑制劑時，可能具有更好的生物利用度和更高的 AUC。

【0160】 在一實施方案中，式(Z1')所示化合物為式(Z)所示化合物；


(Z)；

式中，

Rz1 為鹵素或氫；

Rz2 為取代或未取代的苯基、萘基或吡啶；所述取代是指苯基、萘基或吡啶上 1、2、3、4 或 5 個氫原子各自獨立地被 R^1 取代；

R^1選自下組：C1-C6 烷基、鹵素、羥基、氰基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 鹵代烷氧基、氰基、$NR^{21}R^{22}$、$C(O)NR^{23}R^{24}$、CH_2R^{25}、N=S(O)(C1-C6 烷基)$_2$、S(O)C1-C6 烷基、$S(O)_2R^{26}$、-S-C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C2-C6 羥基

炔基、C1-C6 氰基烷基、三唑基、-S-C1-C6 鹵代烷基、C1-C6 羥基烷基、-CH_2C(O)$NR^{27}R^{28}$、-C2-C6 炔基-$NR^{29}R^{30}$、C2-C6 氘代炔基、(C1-C6 烷氧基)C1-C6 鹵代烷基-或環烷基；其中，所述環烷基任選地被鹵素或 C1-C6 烷基取代；其中，

R^{21} 為 H、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵代烷基、C(O)C1-C6 烷基或 C(O)OC1-C6 烷基；R^{22} 為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{21}、R^{22} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{23}、R^{24} 各自獨立地為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{23}、R^{24} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

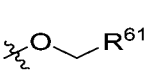
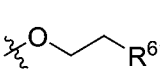
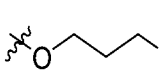
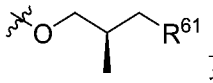
R^{25} 為羥基、氰基、雜環基、$NR^{251}R^{252}$、C(O)$NR^{253}R^{254}$ 或 SO_2C1-C6 烷基；其中，R^{251}、R^{252}、R^{253}、R^{254} 各自獨立地為 H 或 C1-C6 烷基；或者 R^{251}、R^{252} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；或者 R^{253}、R^{254} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{26} 為 C1-C6 烷基、C1-C6 鹵代烷基或 $NR^{261}R^{262}$；其中，R^{261}、

R^{262} 各自獨立地為 H 或 C1-C6 烷基；或者 R^{261}、R^{262} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

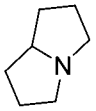
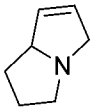
R^{27}、R^{28} 各自獨立地為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{27}、R^{28} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{29}、R^{30} 各自獨立地為 H、C1-C6 烷基或 C1-C6 鹵代烷基；或者 R^{29}、R^{30} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

$-L_3-R^6$ 為 、、、、或；R^{61} 為 3 到 6 員雜環基或 6 到 10 員稠雜環基；所述 3 到 6 員雜環基任選地被 1 個或 2 個選自 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、鹵素的基團取代；所述 6 到 10 員稠雜環基上任意 1 個或 2 個碳原子中同一碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被 $=CR^{2a}R^{2b}$ 取代；其中，R^{2a}、R^{2b} 各自獨立地為氫、鹵素、C1-C4 烷基或 C1-C4 鹵代烷基。

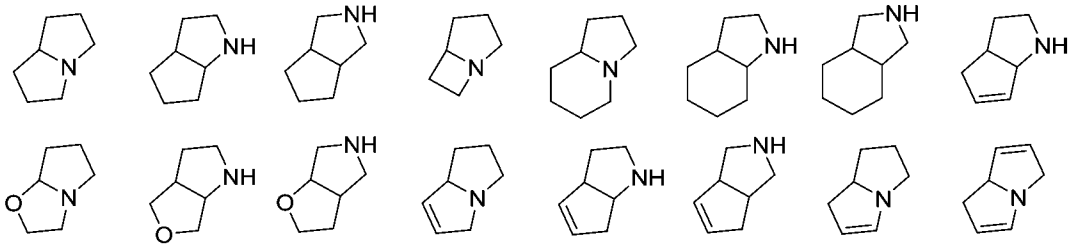
【0161】 在一實施方案中，Rz11 為氯或氫。

【0162】 在一實施方案中，Rz1 為氟或氫。

【0163】 在一實施方案中，R^{61} 為 6 到 10 員稠雜環基；所述 6 到 10 員稠雜環基為  或  ；所述 6 到 10 員稠雜環基任選地被 1 個或 2 個選自氘、C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、鹵素的基團取代；或者所述 6 到 10 員稠雜環基上任意 1 個或 2 個碳原子中同一碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被=$CR^{2a}R^{2b}$ 取代；其中，R^{2a}、R^{2b} 各自獨立地為氫、鹵素、C1-C4 烷基或 C1-C4 鹵代烷基；以及所述 6 到 10 員稠雜環基進一步任選地被 1 個或 2 個選自 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、鹵素的基團取代。

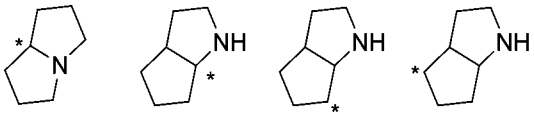
【0164】 在一實施方案中，R^{61} 為 3 到 6 員雜環基；所述 3 到 6 員雜環基為四氫吡咯、呱啶、呱嗪或嗎啉；所述 3 到 6 員雜環基任選地被 1 個或 2 個選自 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、鹵素的基團取代；或者所述 3 到 6 員雜環基上任意 1 個或 2 個碳原子中同一碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被=$CR^{2a}R^{2b}$ 取代；其中，R^{2a}、R^{2b} 各自獨立地為氫、鹵素、C1-C4 烷基或 C1-C4 鹵代烷基；以及所述 3 到 6 員雜環基進一步任選地被 1 個或 2 個選自 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基、鹵素的基團取代。

【0165】 在一實施方案中，所述 6 到 10 員稠雜環基選自下組：

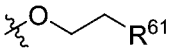


。

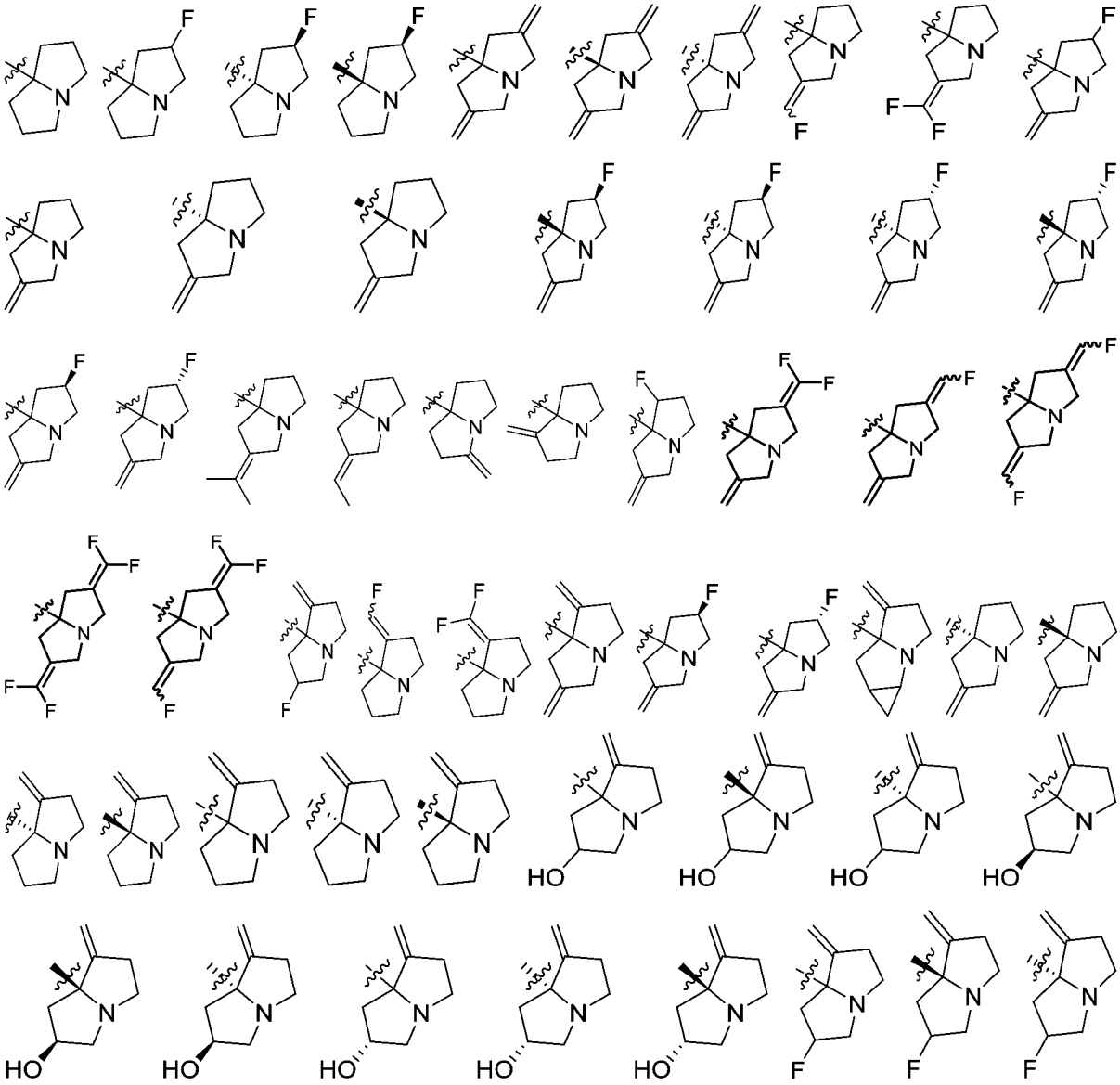
【0166】 在一實施方案中，所述 6 到 10 員稠雜環基選自下組：

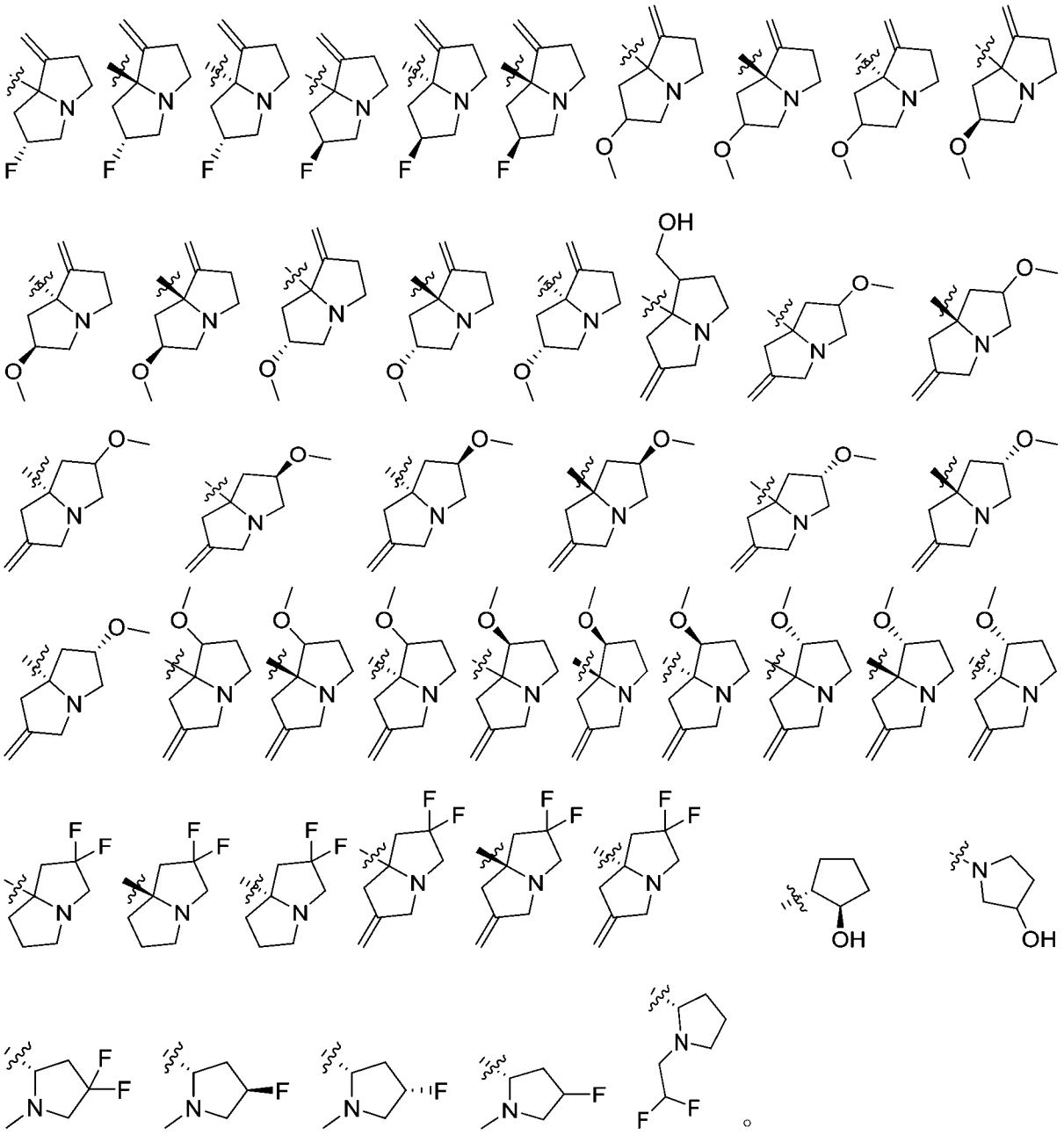


；*標註的碳原子為與分子其它部分連接的碳原子。

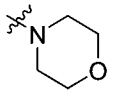
【0167】在一實施方案中，所述 $-L_3-R^6$ 為 、 或  。

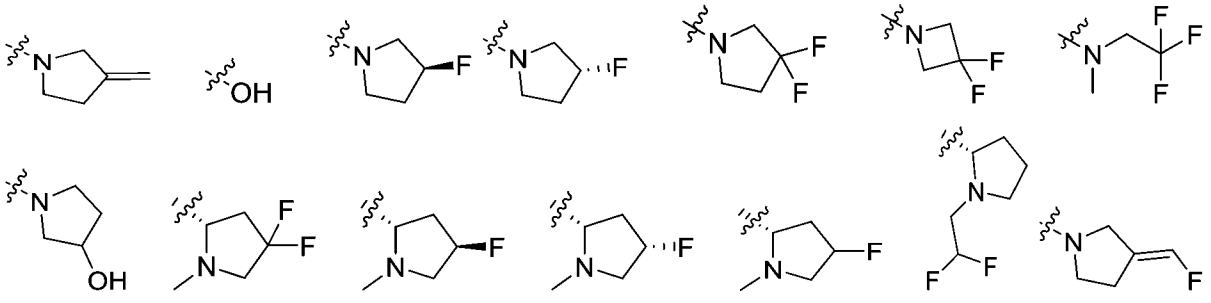
【0168】在一實施方案中，R^{61} 各自獨立地選自下組：

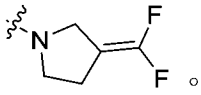


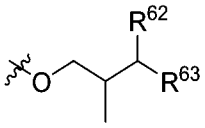


【0169】 在一實施方案中，所述-L_3-R^6為  。

【0170】 在一實施方案中，R^{61}各自獨立地選自下組： 



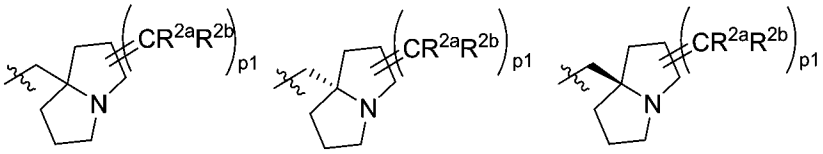

。

【0171】 在一實施方案中，所述-L_3-R^6為。

【0172】 在一實施方案中，所述 R^{62} 為羥基或鹵素；R^{63} 為甲基、乙基、氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。

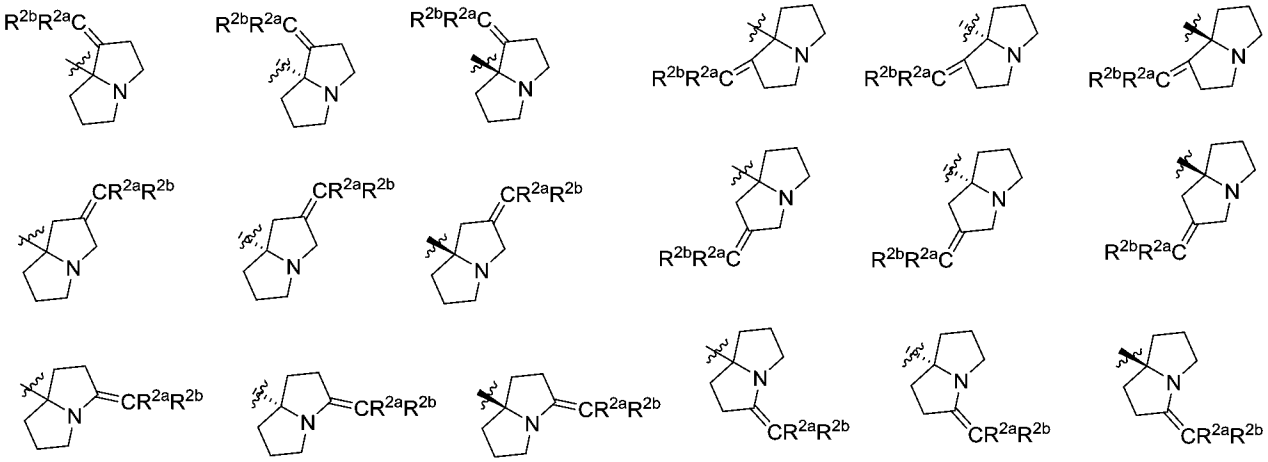
【0173】 在一實施方案中，所述 R^{62} 為羥基，R^{63} 為二氟甲基。

【0174】 在一實施方案中，R^6 選自下組：


；

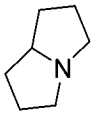
各式中，各個 p1 各自獨立地為 1 或 2；R^{2a}、R^{2b} 各自定義同前。較佳地，R^{2a}、R^{2b} 各自獨立地為氫、鹵素或 C1-C4 烷基、C1-C4 鹵代烷基。較佳地，所述 1H-吡咯嗪任選地還被 1 個或多個 R^{6a} 取代；R^{6a} 定義同前。較佳地，R^{6a} 各自獨立地為鹵素或 C1-C6 烷氧基。

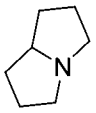
【0175】 在一實施方案中，R^{61} 選自下組：



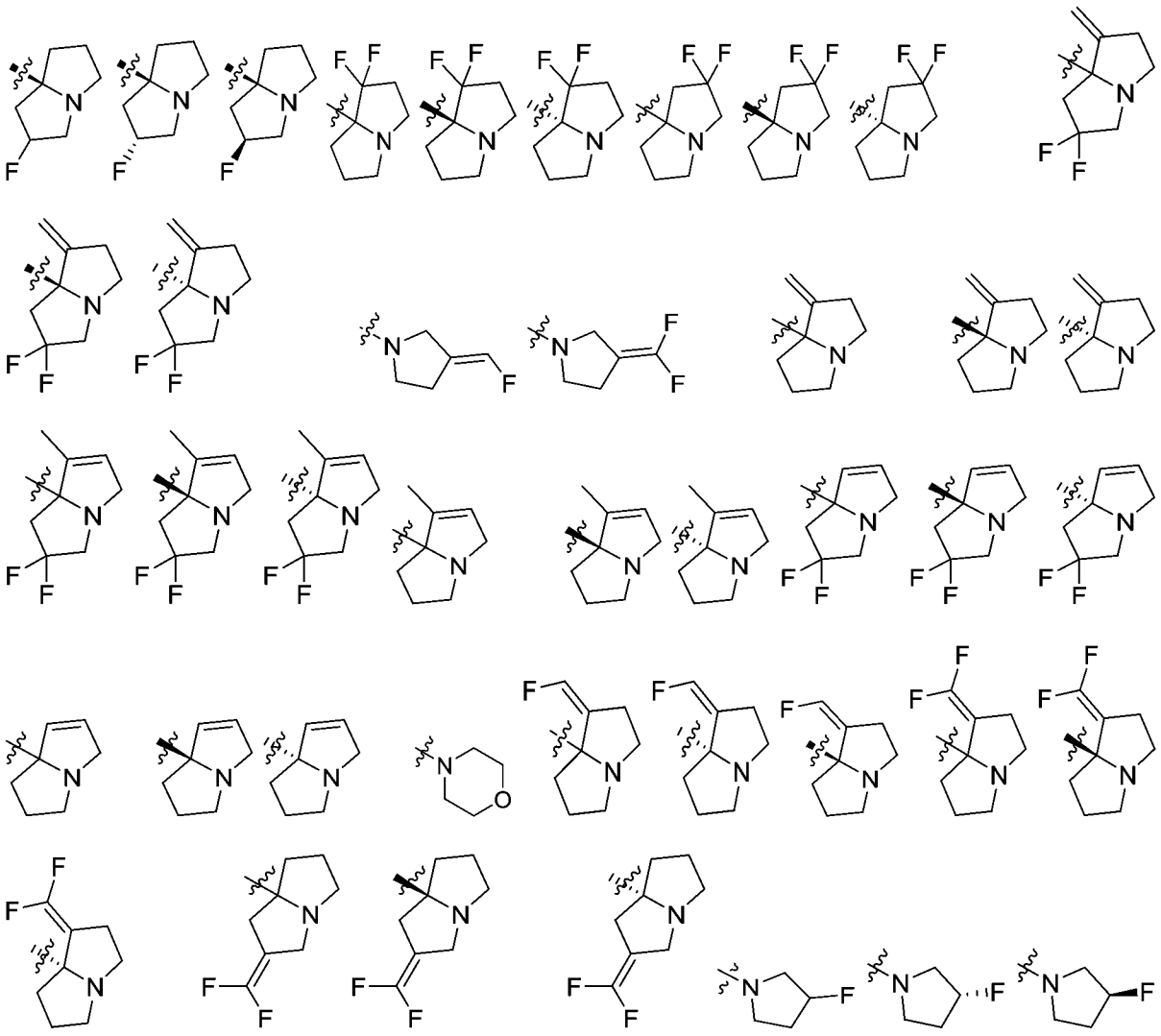
各式中，R^{2a}、R^{2b} 各自獨立地為氫、鹵素、C1-C4 烷基或 C1-

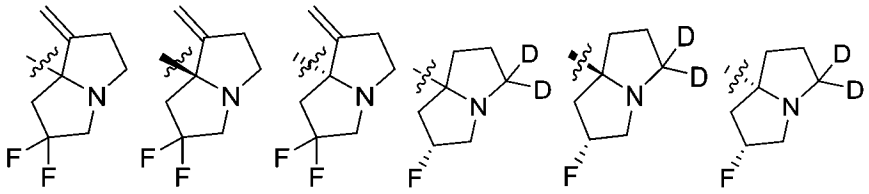
C4 鹵代烷基；或者每一對 R^{2a}、R^{2b} 各自獨立地與相連的碳原子共同構成 C3-C6 單環環烷基或 3 到 6 員單環雜環基。

【0176】 在一實施方案中，上述取代基中， 任選地還被 1 個或 2 個 R^{6a} 取代；R^{6a} 各自獨立地為氫、氘或鹵素。

【0177】 在一實施方案中，上述取代基中， 任選地還被 1 個或 2 個 R^{6a} 取代；R^{6a} 各自獨立地為氘或鹵素。

【0178】 在一實施方案中，R^{61} 選自下組：





【0179】 在一實施方案中，R^1 選自：C1-C3 烷基、鹵素、羥基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 鹵代烷氧基、氰基、$NR^{21}R^{22}$、$C(O)NR^{23}R^{24}$、CH_2R^{25}、$N=S(O)(C1\text{-}C3\ 烷基)_2$、S(O)C1-C3 烷基、$S(O)_2R^{26}$、-S-C1-C3 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、C2-C4 羥基炔基、C1-C3 氰基烷基、三唑基、-S-C1-C3 鹵代烷基、C1-C3 羥基烷基、$-CH_2C(O)NR^{27}R^{28}$、-C2-C4 炔基 $NR^{29}R^{30}$、C2-C4 氘代炔基、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 鹵代烷基-或環烷基；其中，所述環烷基任選地被鹵素或 C1-C3 烷基取代；其中，

R^{21} 為 H、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵代烷基、C(O)C1-C3 烷基或 C(O)OC1-C3 烷基；R^{22} 為 H、C1-C3 烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者 R^{21}、R^{22} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{23}、R^{24} 各自獨立地為 H、C1-C3 烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者 R^{23}、R^{24} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{25} 為羥基、氰基、雜環基、$NR^{251}R^{252}$、$C(O)NR^{253}R^{254}$ 或 SO_2C1-C3 烷基；其中，R^{251}、R^{252}、R^{253}、R^{254} 各自獨立地為 H 或 C1-C3

烷基；R^{251}、R^{252}與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；R^{253}、R^{254}與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{26}為 C1-C3 烷基、C1-C3 鹵代烷基或 $NR^{261}R^{262}$；其中，R^{261}、R^{262}各自獨立地為 H 或 C1-C3 烷基；或者 R^{261}、R^{262}與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{27}、R^{28}各自獨立地為 H、C1-C3 烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者 R^{27}、R^{28}與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{29}、R^{30}各自獨立地為 H、C1-C3 烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者 R^{29}、R^{30}與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代。

【0180】 在一實施方案中，Rz2 為取代或未取代的苯基、萘基或吡啶；所述取代是指苯基、萘基或吡啶上 1、2 或 3 個氫原子各自獨立地被 R^1取代；R^1選自下組：C1-C6 烷基、鹵素、C1-C6 鹵代烷

基、$NR^{21}R^{22}$；R^{21} 為 H、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵代烷基、C(O)C1-C3 烷基或 C(O)OC1-C3 烷基；R^{22} 為 H、C1-C3 烷基或 C1-C3 鹵代烷基；或者 R^{21}、R^{22} 與和它們相連的氮原子共同構成 3 到 6 員含氮雜環基，所述 3 到 6 員含氮雜環基任選地被 1 個或 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代。較佳地，R^{21} 為 H；R^{22} 為 H。

【0181】 在一實施方案中，Rz2 為被 1、2、3 或 4 個 R^1 取代的苯基；其中，各個 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基、或環丙基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。較佳地，其中一個 R^1 為乙炔基，其餘 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基或環丙基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。

【0182】 在一實施方案中，Rz2 為被 1、2 或 3 個 R^1 取代的苯基；其中，各個 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基或環丙基。

【0183】 在一實施方案中，Rz2 為被 1、2、3 或 4 個 R^1 取代的萘基；其中，各個 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基、氰基或環丙基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。較佳地，其中一個 R^1 為乙炔基，其餘 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基或環丙

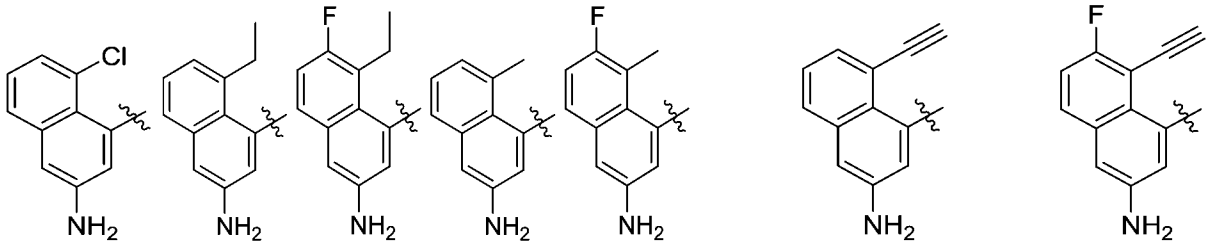
基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。

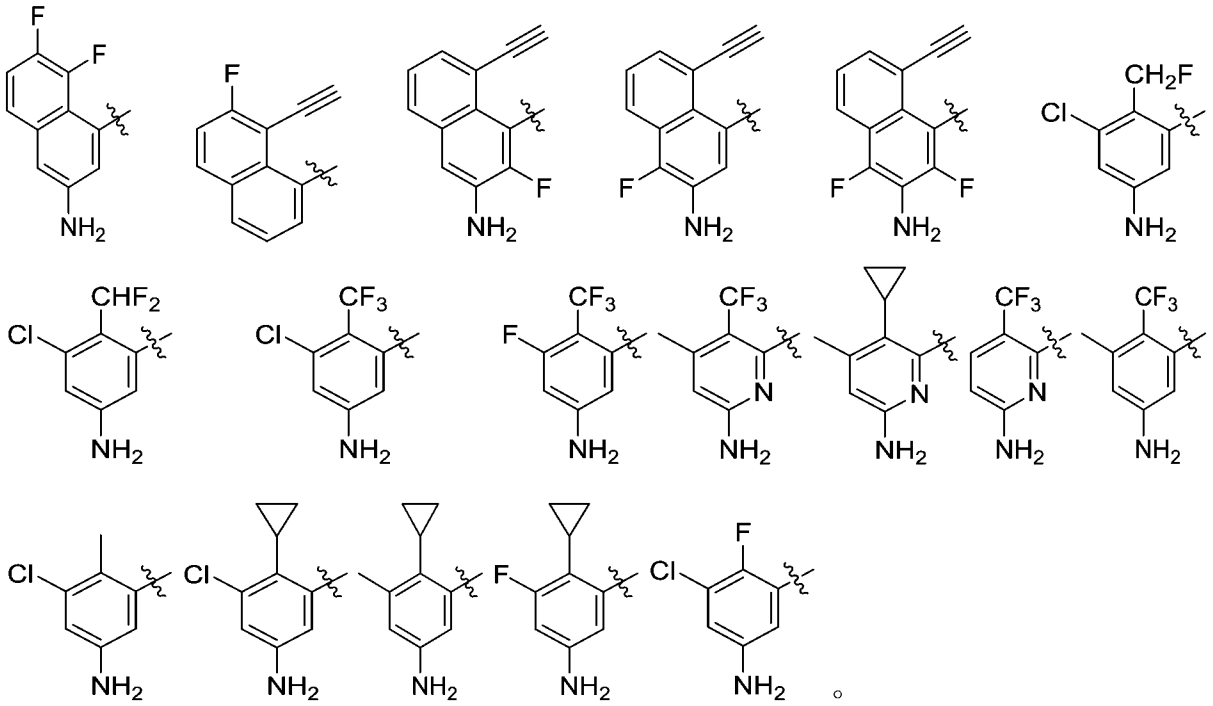
【0184】 在一實施方案中，Rz2 為被 1、2 或 3 個 R^1 取代的萘基；其中，各個 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、乙基、氨基、氰基或二氟甲基。較佳地，其中一個 R^1 為乙炔基，其餘 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基或環丙基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。

【0185】 在一實施方案中，Rz2 為被 1 或 2 個 R^1 取代的萘基；其中，各個 R^1 各自獨立地是鹵素、乙炔基、或氨基。

【0186】 在一實施方案中，Rz2 為被 1、2、3 或 4 個 R^1 取代的吡啶基；其中，各個 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基、或環丙基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。較佳地，其中一個 R^1 為乙炔基，其餘 R^1 各自獨立地是鹵素、羥基、乙炔基、甲基、甲基-O-、甲基-S-、三氟甲基、三氟甲基-O-、氨基、異丙基或環丙基；所述環丙基任選地被鹵素或甲基取代。

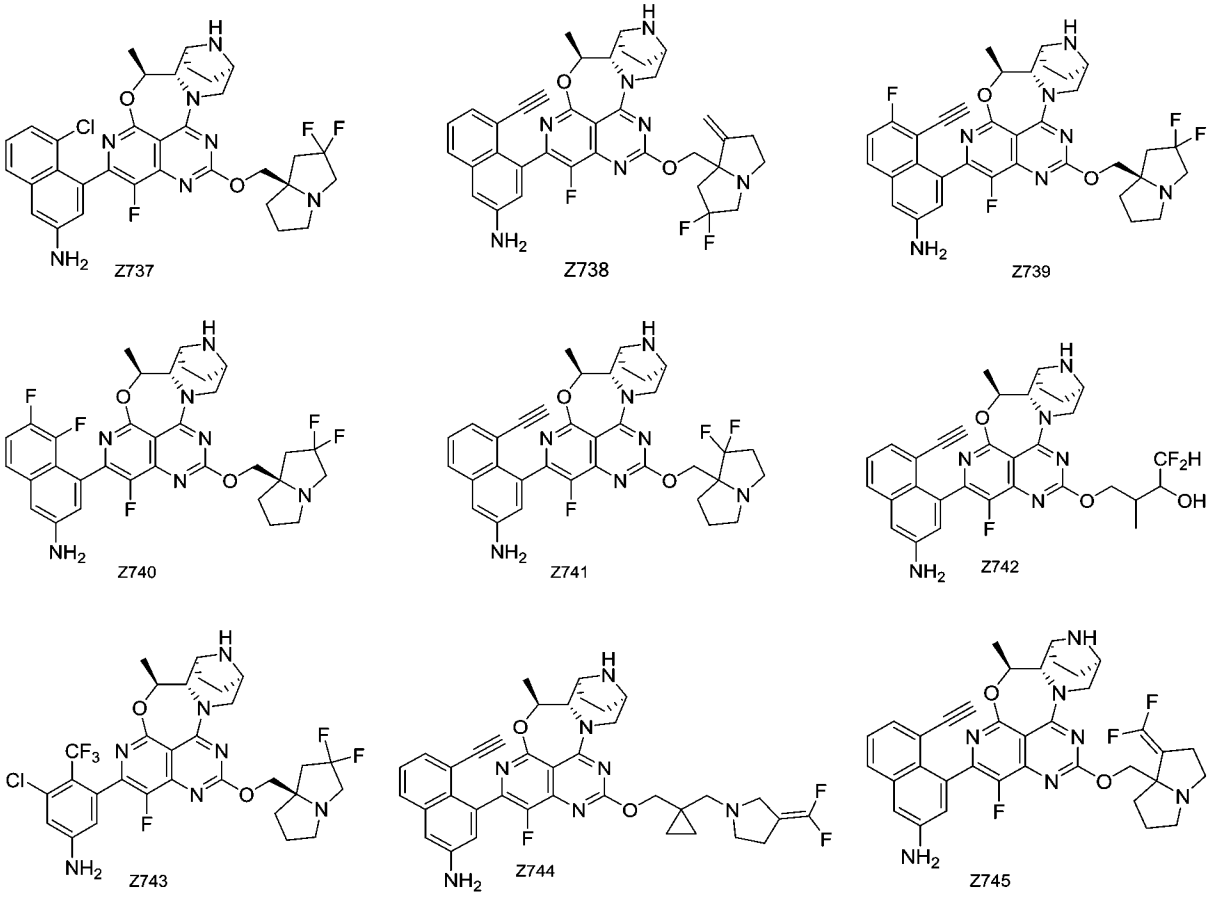
【0187】 在一實施方案中，Rz2 選自下組：

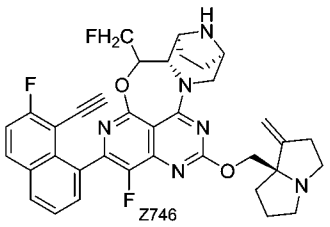


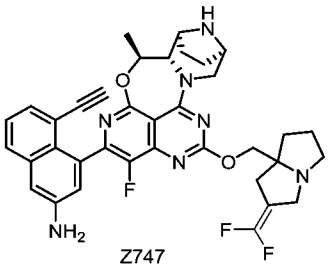


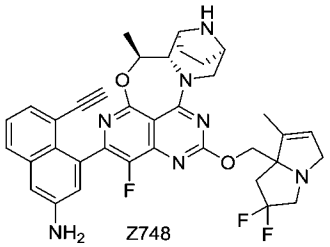
【0188】 在一實施方案中，所述化合物選自表 A。

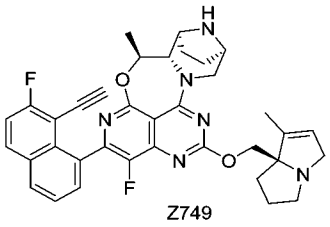
【0189】 在一實施方案中，所述化合物選自下組：

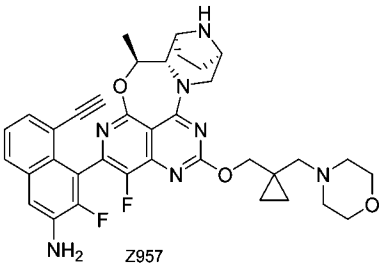


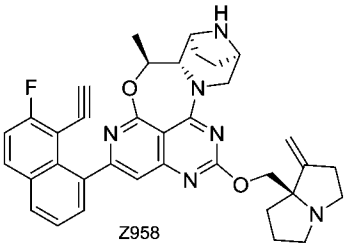

Z746

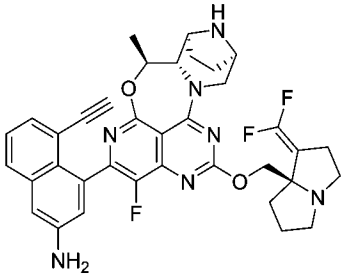

Z747

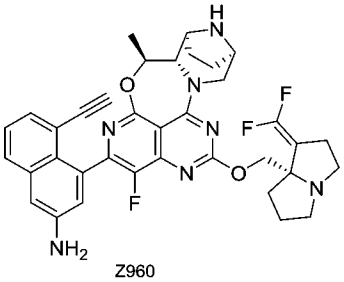

Z748

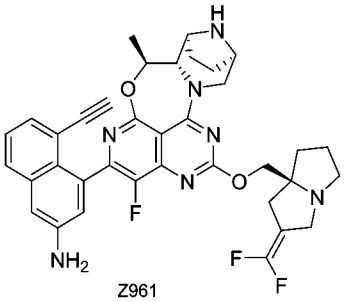

Z749

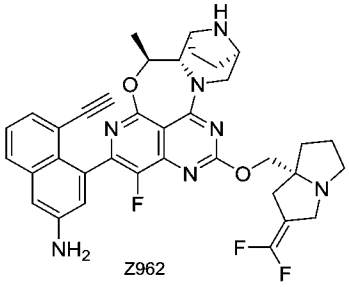

Z957

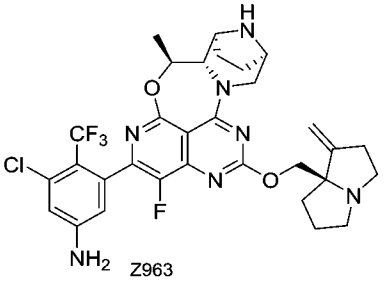

Z958

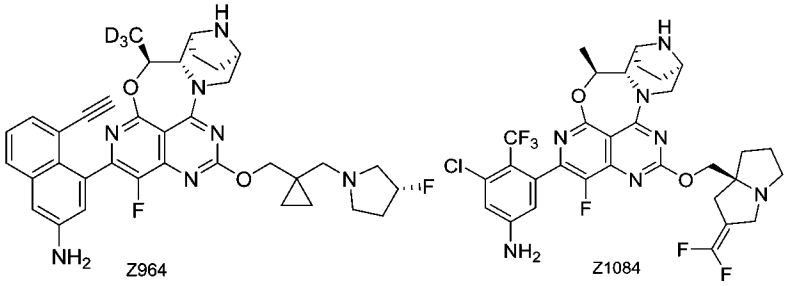

Z959

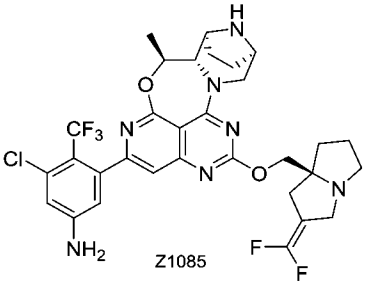

Z960

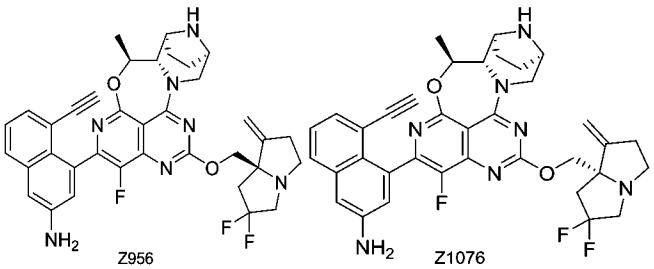

Z961

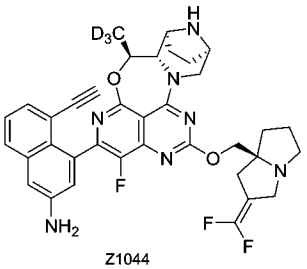

Z962

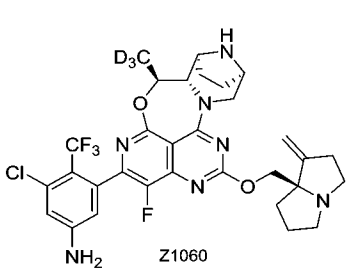

Z963

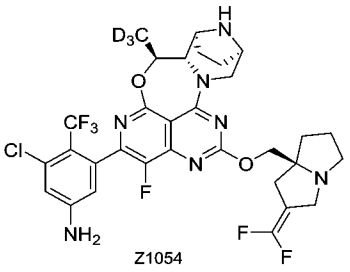

Z964 Z1084

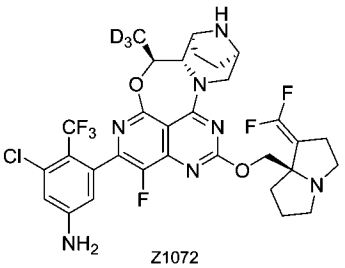

Z1085

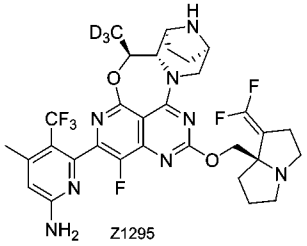

Z956 Z1076

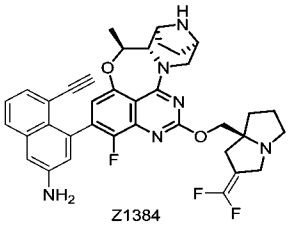

Z1044

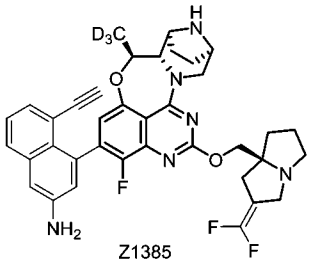

Z1060

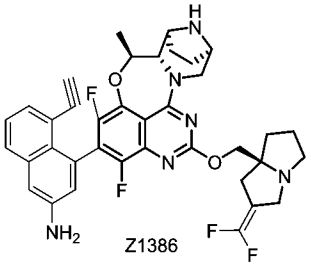

Z1054

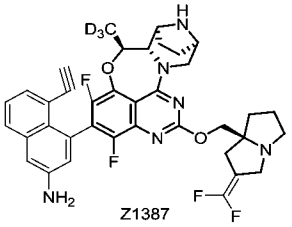

Z1072

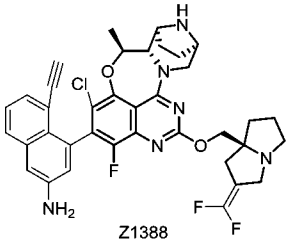

Z1295

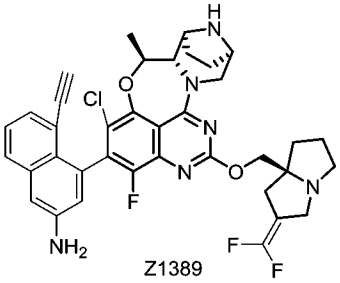

Z1384

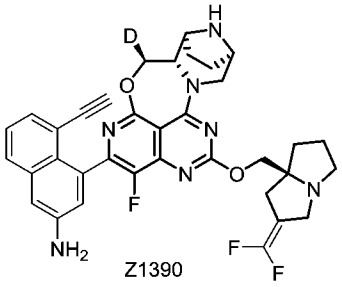

Z1385

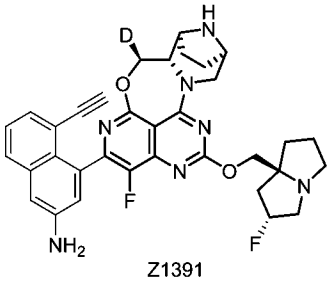

Z1386

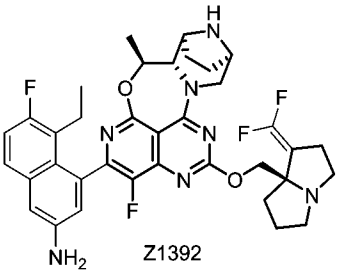

Z1387

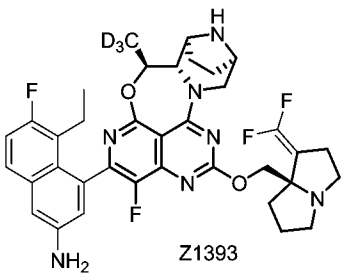

Z1388

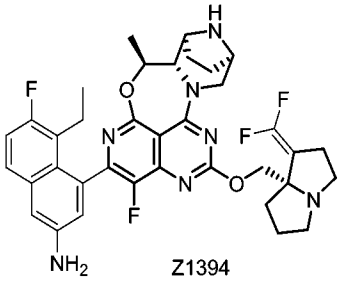

Z1389

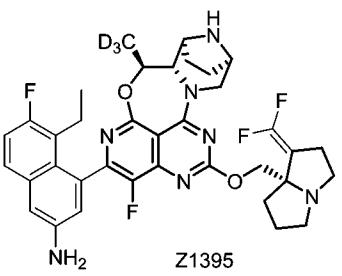

Z1390

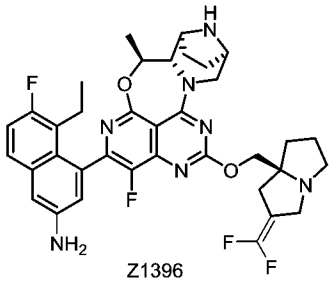

Z1391

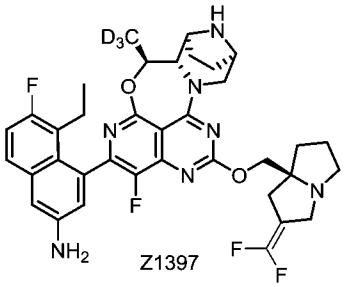

Z1392

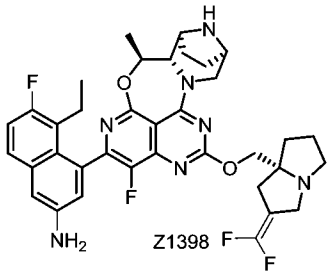

Z1393

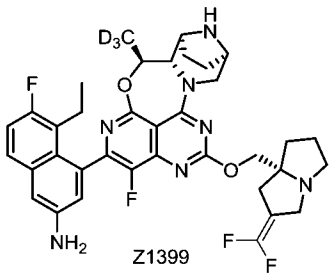

Z1394

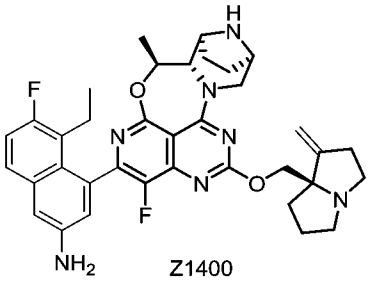

Z1395

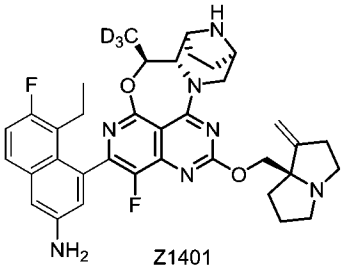

Z1396

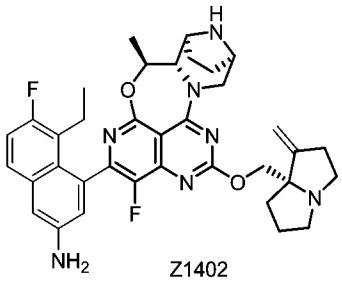

Z1397

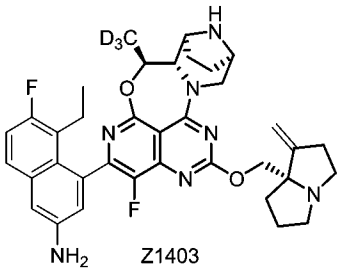

Z1398

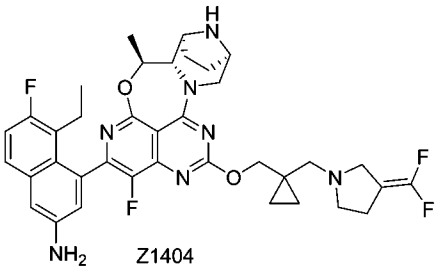

Z1399

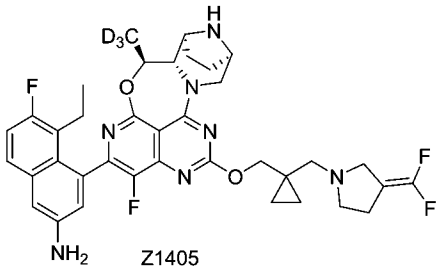

Z1400

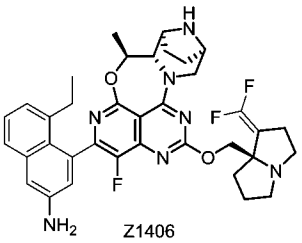

Z1401

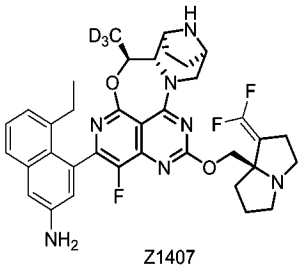

Z1402

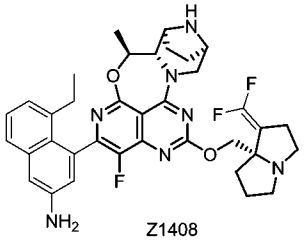

Z1403

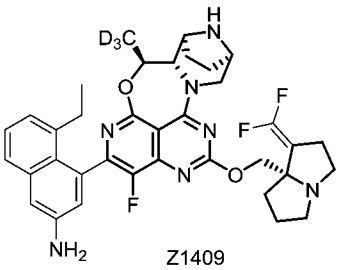

Z1404

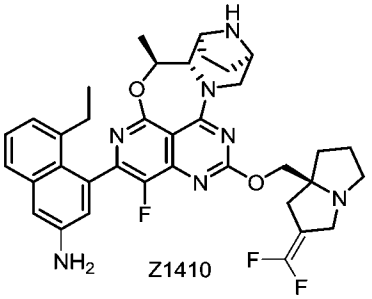

Z1405

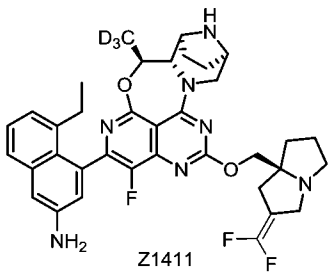

Z1406

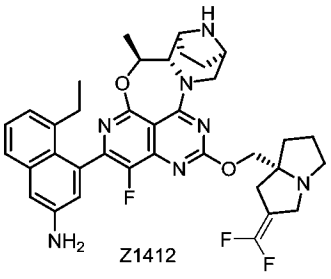

Z1407

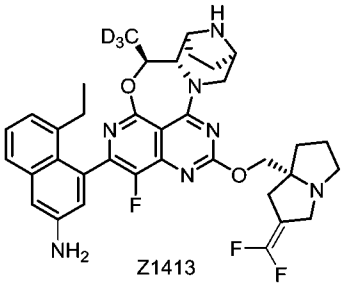

Z1408

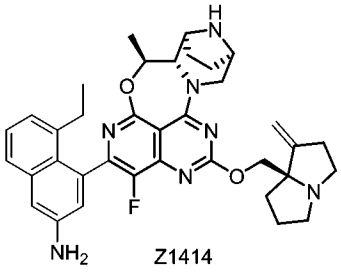

Z1409

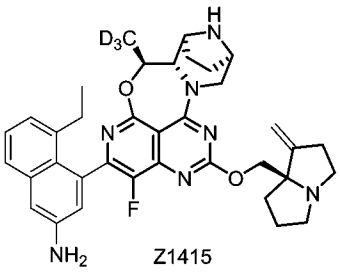

Z1410

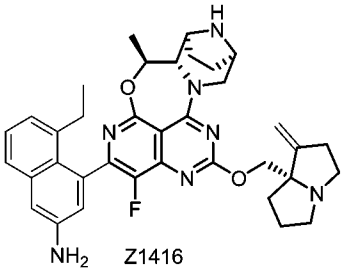

Z1411

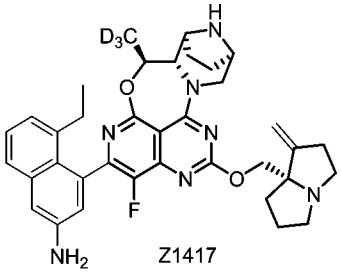

Z1412

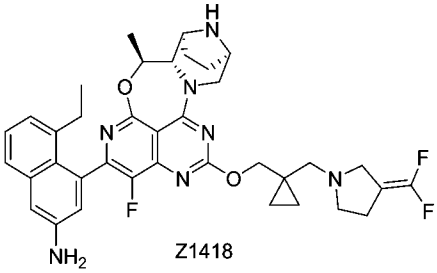

Z1413

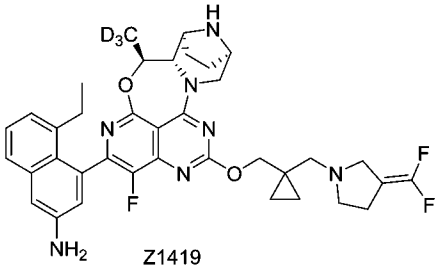

Z1414

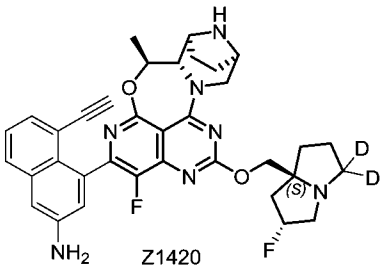

Z1415

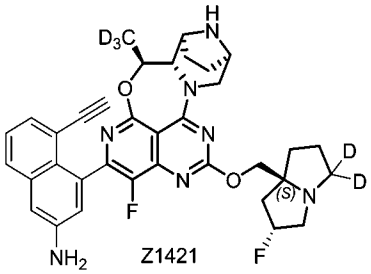

Z1416

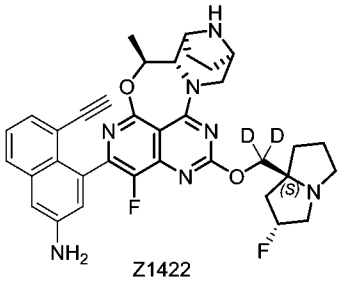

Z1417

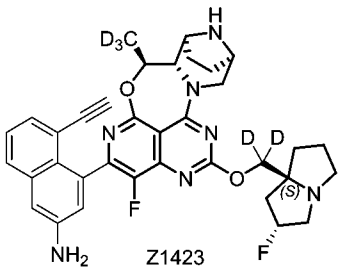

Z1418


Z1419


Z1420


Z1421


Z1422


Z1423

。

【0190】 本發明第二方面提供了一種藥物組合物，所述藥物組合物包括上述第一方面所述化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、氘代化合物或溶劑化物；以及藥學可接受的載體。

【0191】 如文本所用，術語“藥學可接受的載體”是指能夠遞送本發明有效量活性物質、不干擾活性物質的生物活性並且對宿主或者受試者無毒副作用的任何製劑或載體介質代表性的載體，包括水、油、蔬菜和礦物質、膏基、洗劑基質、軟膏基質等。這些基質包括懸浮劑、增黏劑、透皮促進劑等。它們的製劑為化妝品領域或

局部藥物領域的技術人員所周知。

【0192】 在本發明的實施方案中，所述藥物組合物可以以下的任意方式施用：口服，噴霧吸入，直腸用藥，鼻腔用藥，頰部用藥，局部用藥，非腸道用藥，如皮下，靜脈，肌內，腹膜內，鞘內，心室內，胸骨內和顱內注射或輸入，或借助一種外植儲器用藥。其中較佳口服、腹膜內或靜脈內給藥方式。當口服用藥時，本發明的化合物可製成任意口服可接受的製劑形式，包括但不限於片劑、膠囊、水溶液或水懸浮液。片劑使用的載體一般包括乳糖和玉米澱粉，另外也可加入潤滑劑如硬脂酸鎂。膠囊製劑使用的稀釋劑一般包括乳糖和乾燥玉米澱粉。水懸浮液製劑則通常是將活性成分與適宜的乳化劑和懸浮劑混合使用。如果需要，以上口服製劑形式中還可加入一些甜味劑、芳香劑或著色劑。當局部用藥時，特別是治療局部外敷容易達到的患面或器官，如眼睛、皮膚或下腸道神經性疾病時，可根據不同的患面或器官將本發明化合物製成不同的局部用藥製劑形式，當眼部局部施用時，本發明的化合物可配製成一種微粉化懸浮液或溶液的製劑形式，所使用載體為等滲的一定 pH 的無菌鹽水，其中可加入也可不加防腐劑如氯化苄基烷醇鹽。對於眼用，也可將化合物製成膏劑形式如凡士林膏。當皮膚局部施用時，本發明的化合物可製成適當的軟膏、洗劑或霜劑製劑形式，其中將活性成分懸浮或溶解於一種或多種載體中。軟膏製劑可使用的載體包括但不限於：礦物油，液體凡士林，白凡士林，丙二醇，聚氧化乙烯，聚氧化丙烯，乳化蠟和水；洗劑或霜劑可使用的載體

包括但不限於：礦物油，脫水山梨糖醇單硬脂酸酯，吐溫 60，十六烷酯蠟，十六碳烯芳醇，2-辛基十二烷醇，苄醇和水。本發明的化合物還可以無菌注射製劑形式用藥，包括無菌注射水或油懸浮液或無菌注射溶液。可使用的載體和溶劑包括水、林格氏溶液和等滲氯化鈉溶液。此外滅菌的非揮發油也可用作溶劑或懸浮介質，如單甘油酯或二甘油酯。

【0193】 本發明另一方面提供了上述第一方面所述化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、氘代化合物或溶劑化物或上述第二方面所述藥物組合物在製備預防和/或治療疾病或病症的藥物中的用途；所述疾病或病症為 KRAS G12D 相關疾病或障礙。

【0194】 如本文所用，“KRAS G12D”指的是哺乳動物 KRAS 蛋白的突變體形式，該突變體在 12 號氨基酸位上含有天冬氨酸取代甘氨酸的氨基酸。人類 KRAS 的氨基酸密碼子和殘基位置的分配基於 UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp 鑒定的氨基酸序列。

【0195】 如本文所用，“KRAS G12D 抑制劑”是指本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、氘代化合物或溶劑化物等。這些化合物能夠負向調控或抑制 KRAS G12D 的全部或部分酶活性。

【0196】 如本文所用，“KRAS G12D 相關疾病或障礙”是指與 KRAS G12D 突變相關、介導或具有 KRAS G12D 突變的疾病或障礙。KRAS G12D 相關疾病或障礙的非限制性例子是 KRAS G12D

相關癌症。

【0197】 本發明另一方面提供了一種治療 KRAS G12D 相關癌症的方法，所述方法包括步驟：向需要的受試者施用治療有效量的本發明第一方面所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、氘代化合物或溶劑化物；或者向需要的受試者施用治療有效量的發明第二方面所述的藥物組合物。

【0198】 本文中，在一實施方案中，所述 KRAS G12D 相關癌症包括但不限於肺癌、前列腺癌、乳腺癌、腦癌、皮膚癌、宮頸癌、睾丸癌等腫瘤。在一實施方案中，所述 KRAS G12D 相關癌症包括但不限於星形膠質細胞癌、乳腺癌、宮頸癌、結直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、胃癌、頭頸癌、肝細胞癌、喉癌、肺癌、口腔癌、卵巢癌、前列腺癌、甲狀腺癌、肉瘤等。在一實施方案中，所述 KRAS G12D 相關癌症包括但不限於，心臟部位的癌症，例如，肉瘤(血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤)、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤和畸胎瘤等；肺部的癌症，例如，支氣管癌(鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨瘤錯構瘤、間皮瘤；胃腸道的癌症，例如，食道(鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(導管腺癌、胰島素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、vipoma)、小腸(腺癌、類癌瘤)、卡波氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)；泌尿生殖道的癌症，例如，

腎臟(腺癌、威爾姆氏瘤(腎母細胞瘤)、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎瘤)、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣腫瘤、脂肪瘤)；肝臟的癌症，例如，肝癌(肝細胞癌)、膽管癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤；膽道：膽囊癌、壺腹癌、膽管癌；骨部位的癌症，例如，成骨肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤、脊索瘤、骨軟骨瘤(骨軟骨外軟骨瘤)、良性軟骨瘤、良性軟骨瘤骨瘤和巨細胞瘤；神經系統的癌症，例如，顱骨(骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤、畸形骨炎)、腦膜(腦膜瘤、腦膜肉瘤、膠質瘤病)、腦(星形細胞瘤、成神經管細胞瘤、膠質瘤、室管膜瘤、生殖細胞瘤(松果體瘤)、膠質母細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤、膠質母細胞瘤、先天性腫瘤)、脊髓神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)；婦科癌症，例如，子宮(子宮內膜癌)、宮頸(宮頸癌、癌前宮頸發育不良)、卵巢(卵巢癌(漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌)、顆粒-鞘膜細胞瘤、Sertoli-Leydig 細胞瘤、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄狀肉瘤(胚胎橫紋肌肉瘤)、輸卵管(癌)；血液癌症，例如，血液(髓系白血病(急性)和慢性)、急性淋巴細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病、骨髓增生性疾病、多發性骨髓瘤、骨髓增生異常綜合征)、霍奇金病、

非霍奇金淋巴瘤(惡性淋巴瘤)；皮膚部位的癌症，例如，惡性黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西肉瘤、痣發育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤、瘢痕疙瘩、牛皮癬；和 腎上腺部位的癌症，例如，神經母細胞瘤；等等。

【0199】 在一實施方案中，所述 KRAS G12D 相關癌症是肺癌。

【0200】 在一實施方案中，所述 KRAS G12D 相關癌症選自下組：胃癌、胃腺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、結腸直腸癌、直腸癌或胰腺癌。

【0201】 本發明另一方面提供了一種用於治療有此需要的受試者的癌症的方法，所述方法包括：

(a)確定所述癌症與 KRAS G12D 突變相關(例如，KRAS G12D 相關癌症)；和

(b)向所述受試者施用治療有效量的本發明第一方面所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、氘代化合物或溶劑化物；或者向所述受試者施用治療有效量的本發明第二方面所述的藥物組合物。

【0202】 在一實施方案中，所述施用通過選自腸胃外、腹腔內、皮內、心內、心室內、顱內、腦脊髓內、內腔內、滑膜內、鞘內、肌內注射、玻璃體內注射、靜脈內注射、動脈內注射、口服、頰、舌下、經皮、局部、氣管內、直腸、皮下和局部給藥的路線來完成。

【0203】 本發明另一方面提供了一種抑制細胞中 KRAS G12D 活性的方法，所述方法包括步驟：使所述細胞與本發明第一方面所述

的化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、氘代化合物或溶劑化物接觸；或者使所述細胞與本發明第二方面所述的藥物組合物接觸。

【0204】 本發明另一方面提供了上述第一方面所述化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、氘代化合物或溶劑化物或如上述第二方面所述藥物組合物在製備 KRAS G12D 抑制劑中的用途。

【0205】 如文本所用，術語“受試者”是指動物，特別是哺乳動物。較佳人。

【0206】 如文本所用，術語“有效量”或“治療有效量”是指無毒的但能達到預期效果的藥物或藥劑的足夠用量。在本發明的實施方式中，在根據本發明對患者進行治療時，給定藥物的量取決於諸多因素，如具體的給藥方案、疾病或病症類型及其嚴重性、需要治療的受治療者或宿主的獨特性(例如體重)，但是，根據特定的周圍情況，包括例如已採用的具體藥物、給藥途徑、治療的病症、以及治療的受治療者或宿主，施用劑量可由本領域已知的方法常規決定。通常，就成人治療使用的劑量而言，施用劑量典型地在 0.02-5000mg/天，例如約 1-1500mg/天的範圍。該所需劑量可以方便地被表現為一劑、或同時給藥的(或在短時間內)或在適當的間隔的分劑量，例如每天二、三、四劑或更多分劑。本領域技術人員可以理解的是，儘管給出了上述劑量範圍，但具體的有效量可根據患者的情況並結合醫師診斷而適當調節。

【0207】 如文本所用，術語“藥學上可接受的鹽”是指在製藥上可

接受的並且具有母體化合物藥理學活性的本發明化合物的鹽。這類鹽包括：與無機酸或與有機酸形成的酸加成的鹽，所述的無機酸諸如硝酸，磷酸，碳酸等；所述的有機酸諸如丙酸，己酸，環戊丙酸，乙醇酸，丙酮酸，葡糖酸，硬脂酸，黏康酸等；或在母體化合物上存在的酸性質子被金屬離子，例如鹼金屬離子或鹼土金屬離子取代時形成的鹽；或與有機鹼形成的配位化合物，所述的有機鹼諸如乙醇胺等。本發明的藥學上可接受的鹽可由含有酸根或鹼基的母體化合物通過常規化學方法合成。一般情況下，這樣的鹽的製備方法是：在水或有機溶劑或兩者的混合物中，經由游離酸或鹼形式的這些化合物與化學計量的適當的鹼或酸反應來製備。一般地，較佳醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈等非水介質。除了鹽的形式，本發明所提供的化合物還存在前藥形式。本文所描述的化合物的前藥容易地在生理條件下發生化學變化從而轉化成本發明的化合物。此外，前體藥物可以在體內環境中通過化學或生化方法被轉換到本發明的化合物。

【0208】 如文本所用，術語“溶劑化合物”和“溶劑化物”是指本發明化合物與製藥上可接受的溶劑結合形成的物質。製藥上可接受的溶劑包括乙酸等。溶劑化合物包括化學計算量的溶劑化合物和非化學計算量的溶劑化合物。本發明的某些化合物可以以非溶劑化形式或者溶劑化形式存在。一般而言，溶劑化形式與非溶劑化的形式相當，都包含在本發明的範圍之內。

【0209】 如文本所用，術語“立體異構體”包括構象異構體和構型

異構體，其中構型異構體主要包括順反異構體和旋光異構體。本發明所述化合物可以以立體異構體的形式存在，並因此涵蓋所有可能的立體異構體形式，包括但不限於順反異構體、互變異構體、對映異構體、非對映異構體、阻轉異構體等，本發明所述化合物也可以以前述的立體異構體的任何組合或任何混合物，例如內消旋體、外消旋體、阻轉異構體的等量混合物等形式存在。例如單一對映異構體，單一非對映異構體或以上的混合物，或單一阻轉異構體或其混合物。當本發明所述的化合物含有烯烴雙鍵時，除非特別說明，否則其包括順式異構體和反式異構體，以及其任何組合。本發明的阻轉異構體為基於分子內旋轉受限制而產生的軸向或平面手性的立體異構體。且作為藥物，具有優異活性的立體異構體是較佳的。本發明化合物具有源於不對稱碳等的光學異構體，必要時單一異構體可通過本領域已知的方法，例如結晶或手性色譜等方法進行拆分獲得。

【0210】 如文本所用，術語“氘代化合物”是指本發明所公開的任意化合物的各種氘代形式。與碳原子相連的每個可用氫原子可以獨立地用氘原子替代。本領域的普通技術人員知道如何合成氘化形式的本文公開的任何式的化合物。例如，可以通過常規技術製備諸如烷基的氘代材料(參見例如：甲基-d3-胺，得自 Aldrich Chemical Co.,Milwaukee,WI,目錄 489,689-2)。

【0211】 本文中，所述的同一碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被=$CR^{2a}R^{2b}$ 取代是指該碳原子通過雙鍵與 $CR^{2a}R^{2b}$ 中碳原子(C)相

連。即，所述的同一碳原子上的 2 個氫原子任選地同時被=$CR^{2a}R^{2b}$取代是指該碳原子被 $\overset{}{\gtrless}CR^{2a}R^{2b}$ 所取代。

【0212】 如本文所用，當烷基等基團位於結構式中間時，該基團為亞基。例如，烷基為亞烷基等。

【0213】 如本文所用，術語“烷基”指鏈狀(直鏈或支鏈的)飽和脂肪族烴基。術語“烷基”可以為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈烷基(C1-20 烷基)，較佳含有 1 至 12 個碳原子的烷基(C1-12 烷基)。非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、叔丁基、仲 20 丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各種支鏈異構體等。更佳的是含有 1 至 6 個碳原子的低級烷基(C1-6 烷基)，非限制性實施例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、

異丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。更佳的是含有 1 至 3 個碳原子的低級烷基(C1-3 烷基)，非限制性實施例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基等。

【0214】 如文本所用，術語“C1-C6 烷基”是指由 1-6 個碳原子組成的直鏈和支鏈脂肪族。較佳 C1-C4 烷基或 C1-C3 烷基。烷基的例子包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

【0215】 如文本所用，術語“C1-C6 鹵代烷基”是指 C1-C6 烷基中的一個或多個氫被鹵素取代。其中烷基部分定義如上所述。較佳 C1-C3 鹵代烷基或 C1-C4 鹵代烷基。鹵代烷基的例子包括但不限於三氟甲基、二氟甲基和單氟甲基。

【0216】 如文本所用，術語“C1-C6 氘代烷基”是指 C1-C6 烷基中的一個或多個氫被氘原子取代。其中烷基部分定義如上所述。較佳 C1-C3 氘代烷基或 C1-C4 氘代烷基。鹵代烷基的例子包括但不限於三氟甲基、二氟甲基和單氟甲基。

【0217】 如文本所用，術語“C1-C6 烷氧基”是指-O-C1-C6 烷基。較佳 C1-C3 烷氧基或 C1-C4 烷氧基。其中烷基部分定義如上所述。

【0218】 如文本所用，術語“C1-C6 鹵代烷氧基”是指-O-C1-C6 鹵

代烷基。較佳 C1-C3 鹵代烷氧基或 C1-C4 鹵代烷氧基。其中鹵代烷基部分定義如上所述。

【0219】 如文本所用，術語“C1-C6 氘代烷氧基”是指-O-C1-C6 氘代烷基。較佳 C1-C3 氘代烷氧基或 C1-C4 氘代烷氧基。其中氘代烷基部分定義如上所述。

【0220】 如文本所用，術語“C1-C6 羥基烷基”是指-C1-C6 烷基-羥基(OH)。較佳 C1-C3 羥基烷基(即-C1-C3 烷基-羥基)或 C1-C4 羥基烷基(即-C1-C4 烷基-羥基)。其中烷基部分定義如上所述。

【0221】 如文本所用，術語“C1-C6 氰基烷基”是指-C1-C6 烷基-氰基。較佳 C1-C3 氰基烷基或 C1-C4 氰基烷基。其中烷基部分定義如上所述。

【0222】 如文本所用，術語“C2-C6 炔基”是指由 2-6 個碳原子組成的具有 1 個或 2 個碳碳三鍵的直鏈和支鏈脂肪族。較佳 C2-C4 炔基或 C2-C3 炔基。炔基的例子包括但不限於乙炔基、丙炔基、丁炔基等。

【0223】 如文本所用，術語“C2-C6 鹵代炔基”是指 C2-C6 炔基中的一個或多個氫被鹵素取代。其中炔基部分定義如上所述。較佳 C2-C3 鹵代炔基或 C2-C4 鹵代炔基。鹵代炔基的例子包括但不限於單氟代乙炔基、二氟代乙炔基。

【0224】 如文本所用，術語“C2-C6 烯基”是指由 2-6 個碳原子組成的具有 1 個或 2 個碳碳雙鍵的直鏈和支鏈脂肪族。較佳 C2-C4 烯基或 C2-C3 烯基。烯基的例子包括但不限於乙烯基、丙烯基、丁

烯基等。

【0225】 如文本所用，術語“C2-C6 鹵代烯基”是指 C2-C6 烯基中的一個或多個氫被鹵素取代。其中烯基部分定義如上所述。較佳 C2-C3 鹵代烯基或 C2-C4 鹵代烯基。鹵代烯基的例子包括但不限於單氟代乙烯基、二氟代乙烯基。

【0226】 如文本所用，術語“C2-C6 羥基炔基”是指-C2-C6 炔基-OH。其中炔基定義同前。較佳 C2-C4 羥基炔基或 C2-C3 羥基炔基。

【0227】 如文本所用，術語“C2-C6 羥基烯基”是指-C2-C6 烯基-OH。其中烯基定義同前。較佳 C2-C4 羥基烯基或 C2-C3 羥基烯基。

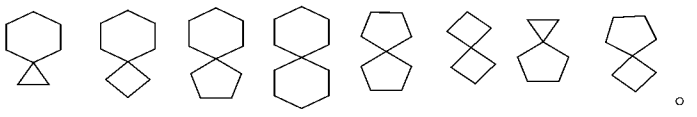
【0228】 如文本所用，術語“C1-C4 亞烷基”是指上述定義的 C1-C4 烷基，是位於分子的其它兩個部分之間且用於連接它們。典型的亞烷基包括但不限於亞甲基、亞乙基、亞丙基和亞丁基。

【0229】 在本發明中，上述各類烷基、烯基、炔基可以是任選取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個本發明中所記載的取代基團。

【0230】 如文本所用，術語“環烷基”和“環烷基環”可互換使用，指飽和單環或多環的環狀烴基，例如包括單環環烷基、螺環烷基、稠環烷基和橋環烷基。本發明中所述環烷基的環碳原子可任選地被 1、2 或 3 個氧代基取代形成環酮結構。例如，術語“C3-C20 環烷基”指具有 3 到 20 個環碳原子的環烷基，包括單環環烷基、螺環烷基、稠環烷基和橋環烷基。較佳為 C3-C12 環烷基(更佳 C3-C8 單環環烷基)、C5-C20 螺環烷基、C5-C20 稠環烷基或 C5-C20 橋環

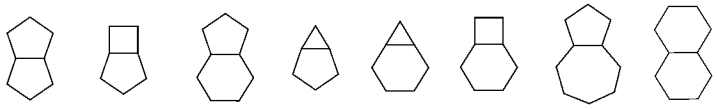
烷基。

【0231】 術語“C3-C8 單環環烷基”指具有 3 到 8 個環碳原子的飽和單環環狀烴基。較佳為 C3-C6 單環環烷基或 C4-C6 單環環烷基。更佳為 C3、C4、C5 或 C6 單環環烷基。單環環烷基的具體實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等。

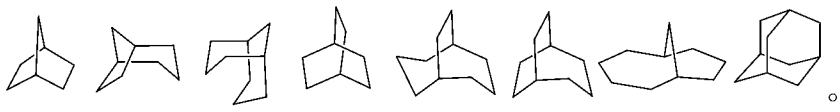
【0232】 如文本所用，術語“螺環烷基”和“螺環烷基環”指兩個或兩個以上的單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)形成的多環環狀烴基。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基、雙螺環烷基和多螺環烷基。術語“C5-C20 螺環烷基”指具有 5 到 20 個環碳原子的多環環狀烴基，其中共用螺原子的單環為 C3-C8 單環環烷基環。較佳為 C6-C14 螺環烷基。更佳為 C6-C14 單螺環烷基。更佳為 C7-C11 螺環烷基。更佳為 7 到 11 員單螺環烷基。最佳為 C7(C4 單環環烷基環/C4 單環環烷基環)、C8(C4 單環環烷基環/C5 單環環烷基環)、C9(C4 單環環烷基環/C6 單環環烷基環，C5 單環環烷基環/C5 單環環烷基環)、C10(C5 單環環烷基環/C6 單環環烷基環)或 C11(C6 單環環烷基環/C6 單環環烷基環)單螺環烷基。螺環烷基的具體實例包括但不限於：。

【0233】 這些螺環烷基可通過任意一個環原子與分子其餘部分連接。

【0234】 如文本所用，術語“稠環烷基”和“稠環烷基環”指兩個或兩

個以上的單環通過共享毗鄰的一對碳原子形成的多環環狀烴基。根據形成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠環烷基。術語“C5-C20 稠環烷基”指具有 5 到 20 個環碳原子的多環環狀烴基，其中共享毗鄰碳原子對的單環為 C3-C8 單環環烷基環。較佳為 C6-C14 稠環烷基。更佳為 C6-C14 雙稠環烷基。更佳為 C7-C10 稠環烷基。更佳為 C7-C10 雙稠環烷基。最佳為 C8(C5 單環環烷基環與 C5 單環環烷基環稠合)、C9(C5 單環環烷基環與 C6 單環環烷基環稠合)或 C10(C6 單環環烷基環與 C6 單環環烷基環稠合)雙稠環烷基。稠環烷基的具體實例包括但不限於：。

【0235】 這些稠環烷基可通過任意一個環原子與分子其餘部分連接。

【0236】 如文本所用，術語“橋環烷基”和“橋環烷基環”指兩個或兩個以上的單環之間通過共用兩個不直接連接的碳原子形成的多環環狀烴基。根據形成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋環烷基。術語“C5-C20 橋環烷基”指具有 5 到 20 個環碳原子的多環環狀烴基，其中任意兩個環共用兩個不直接連接的碳原子。較佳為 C6-C14 橋環烷基。更佳為 C7-C10 橋環烷基。橋環烷基的具體實例包括但不限於：。

【0237】 這些橋環烷基可通過任意一個環原子與分子其餘部分連接。

【0238】 例如，本文中的環烷基的例子包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、雙環[1.1.1]戊基。

【0239】 如文本所用，術語“環烷氧基”是指-O-環烷基，其中環烷基定義如前所述。

【0240】 在本發明中，上述各類環烷基可以是任選取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個本發明中所記載的取代基團。

【0241】 如文本所用，術語“雜環基”和“雜環基環”可互換使用，指飽和或部分不飽和單環或多環的環狀烴基，例如包括單環雜環基、螺雜環基、稠雜環基和橋雜環基。本發明中所述雜環基的環碳原子可任選地被 1、2 或 3 個氧代基取代形成環酮、環內酯或環內醯胺結構。例如，術語“3 到 20 員雜環基”指具有 3 到 20 個環原子的飽和或部分不飽和單環或多環的環狀烴基，其中一個或多個(較佳為 1、2、3 或 4 個)環原子為選自氮、氧或 $S(=O)_{m'}$(其中 m'是整數 0 到 2)的雜原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的環部分，其餘環原子為碳。其中當環原子為氮原子時，其可以是被取代的或未取代的(即 N 或 NR，R 為氫或本文已經定義過的其他取代基)。本發明所述的 3 到 20 員雜環基包括單環雜環基(例如 3 到 8 員單環雜環基)、5 到 20 員螺雜環基、5 到 20 員稠雜環基和 5 到 20 員橋雜環基。

【0242】 如文本所用，術語“3 到 20 員含氮雜環基”指至少含有 1 個氮原子的具有 3 到 20 個環原子的飽和或部分不飽和單環環狀烴基；其中該基團通過所述氮原子與分子其它部分連接；且該基團還

任選地含有另外的 1 個或 2 個選自氮、氧或 $S(=O)_{m'}$(其中 m'是整數 0 至 2)的雜原子作為環原子。本發明所述的 3 到 20 員含氮雜環基包括單環雜環基(例如 3 到 8 員單環含氮雜環基)、5 到 20 員含氮螺雜環基、5 到 20 員含氮稠雜環基和 5 到 20 員含氮橋雜環基。

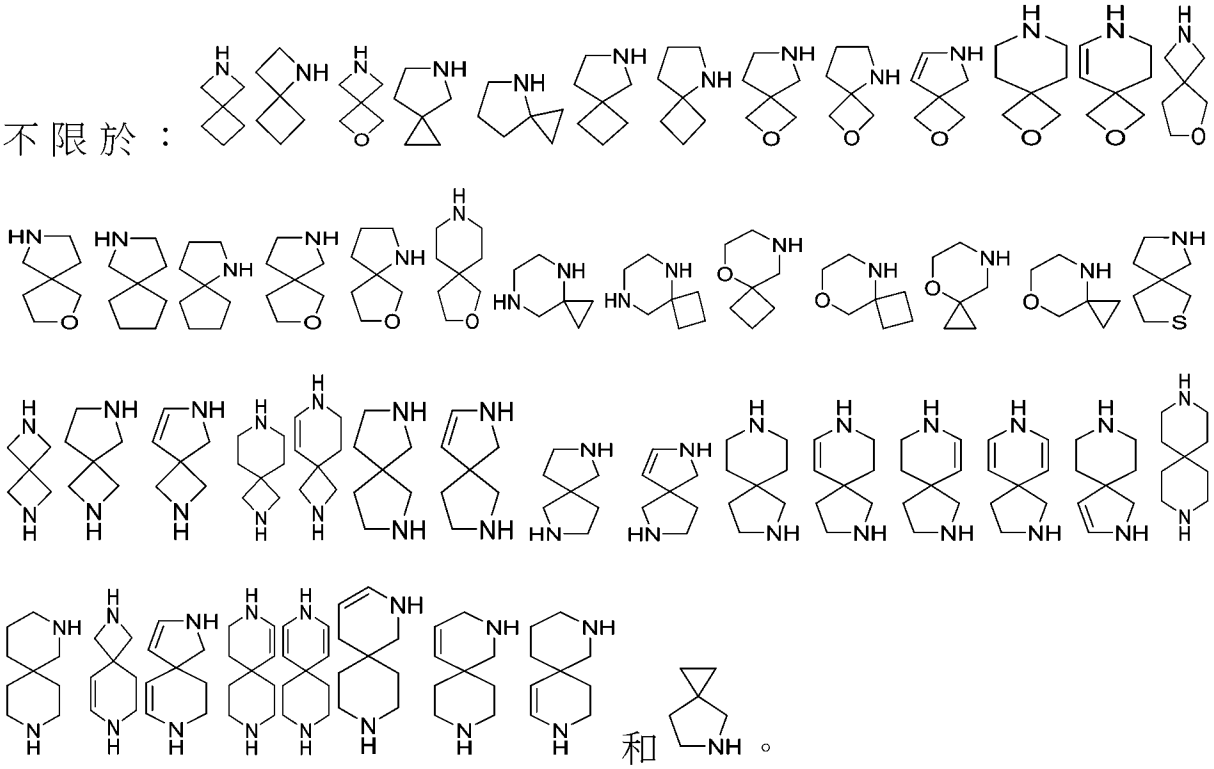
【0243】 如文本所用，術語“3 到 8 員單環雜環基”和“3 到 8 員單環雜環基環”指具有 3 到 8 個環原子，其中 1、2 或 3 個環原子為選自氮、氧或 $S(=O)_{m'}$(其中 m'是整數 0 至 2)的雜原子的飽和或部分不飽和單環環狀烴基。較佳為具有 3 到 6 個環原子，其中 1 或 2 個環原子為雜原子的 3 到 6 員單環雜環基。更佳為具有 4 到 6 個環原子，其中 1 或 2 個環原子為雜原子的 4 到 6 員單環雜環基。更佳為具有 5 或 6 個環原子，其中 1 或 2 個環原子為雜原子的 5 或 6 員單環雜環基。當雜原子為氮原子時，氮原子可以是被取代的或未取代的(即 N 或 NR，R 為氫或本文已經定義過的其他取代基)。當雜原子為硫原子時，硫原子可以為任選地被氧化(即 $S(=O)_{m'}$，m'是整數 0 到 2)。所述單環雜環基的環碳原子可任選地被 1、2 或 3 個氧代基取代形成環酮、環內酯或環內醯胺結構。單環雜環基的具體實例包括但不限於氮丙環、環氧乙烷、氮雜環丁烷、氮雜環丁烷-2-酮、氧雜環丁烷、氧雜環丁烷-2-酮、噁唑烷、吡咯烷-2-酮、吡咯烷-2,5-二酮、1,3-二氧戊環、二氫呋喃-2(3H)-酮、二氫呋喃-2,5-二酮、呱啶-2-酮、呱啶-2,6-二酮、四氫-2H-吡喃-2-酮、咪唑烷、四氫呋喃、四氫噻吩、四氫吡咯、1,3-二氧戊環-2-酮、噁唑烷-2-酮、咪唑烷-2-酮、呱啶、呱嗪、呱嗪-2-酮、嗎啉、嗎啉-3-酮、嗎啉-2-

酮、硫代嗎啉-3-酮 1,1-二氧化物、硫代嗎啉、硫代嗎啉-1,1-二氧化物、四氫吡喃、1,2-二氫氮雜環丁二烯、1,2-二氫氧雜環丁二烯、2,5-二氫-1H-吡咯、2,5-二氫呋喃、2,3-二氫呋喃、2,3-二氫-1H-吡咯、3,4-二氫-2H-吡喃、1,2,3,4-四氫吡啶、3,6-二氫-2H-吡喃、1,2,3,6-四氫吡啶、1,3-噁噻烷、六氫嘧啶、1,4-二噁烷、四氫嘧啶-2(1H)-酮、1,4-二噁烷-2-酮、5,6-二氫-2H-吡喃-2-酮、5,6-二氫嘧啶-4(3H)-酮、3,4-二氫吡啶-2(1H)-酮、5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮、5,6-二氫嘧啶-4(1H)-酮、嘧啶-4(3H)-酮、嘧啶-4(1H)-酮、4,5-二氫-1H-咪唑、2,3-二氫-1H-咪唑、2,3-二氫噁唑、1,3-二氧雜環戊烯、2,3-二氫噻吩、2,5-二氫噻吩、3,4-二氫-2H-1,4-噁噻、3,4-二氫-2H-1,4-噻噻 1,1-二氧化物、1,2,3,4-四氫吡嗪、1,3-二氫-2H-吡咯-2-酮、1,5-二氫-2H-吡咯-2-酮、1H-吡咯-2,5-二酮、呋喃-2(3H)-酮、呋喃-2(5H)-酮、1,3-二氧雜環戊烯-2-酮、噁唑-2(3H)-酮、1,3-二氫-2H-咪唑-2-酮、呋喃-2,5-二酮、3,6-二氫吡啶-2(1H)-酮、吡啶-2,6-(1H,3H)-二酮、5,6-二氫-2H-吡喃-2-酮、3,6-二氫-2H-吡喃-2-酮、3,4-二氫-2H-1,3-噁噻、3,6-二氫-2H-1,3-噁噻、1,2,3,4-四氫嘧啶等。

【0244】 如文本所用，術語“3 到 6 員含氮雜環基”指至少含有 1 個氮原子作為環原子的具有 3 到 6 個環原子的飽和或部分不飽和單環環狀烴基；其中該基團可以通過所述氮原子與分子其它部分連接，也可以通過該基團的其它環原子與分子的其它部分連接；且該基團還任選地含有另外的 1 個或 2 個選自氮、氧或 $S(=O)_{m'}$(其中 m'是整數 0 至 2)的雜原子作為環原子。具體實例可選自 3 到 8 員

單環雜環基，包括但不限於四氫吡咯基、噁唑烷基、異噁唑烷基、呱啶基、呱嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉、氮雜環丁基等類似基團。

【0245】 如文本所用，術語“螺雜環基”和“螺雜環基環”指兩個或兩個以上的飽和或部分不飽和單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)形成的多環雜環基，其中一個或多個(如 1、2 或 3 個)環原子為選自氮、氧或 $S(=O)_{m'}$(其中 m'是整數 0 到 2)的雜原子，其餘環原子為碳。當雜原子為氮原子時，氮原子可以是被取代的或未取代的(即 N 或 NR，R 為氫或本文已經定義過的其他取代基)。每個單環中可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺雜環基分為單螺雜環基、雙螺雜環基或多螺雜環基。術語“5 到 20 員螺雜環基”指具有 5 到 20 個環原子的螺雜環基，其中共用螺原子的單環中一個單環為 3 到 8 員單環雜環基環，另一個單環為 3 到 8 員單環雜環基環或 3 到 8 員單環環烷基環。較佳為具有 6 到 14 個環原子，其中 1 或 2 個環原子為雜原子的 6 到 14 員螺雜環基。更佳為具有 7 到 11 個環原子，其中 1 或 2 個環原子為雜原子的 7 到 11 員螺雜環基。最佳為 7 員(4 員單環雜環基環/4 員單環雜環基環或 4 員單環雜環基環/4 員單環環烷基或 4 員單環環烷基環/4 員單環雜環基環)、8 員(4 員單環雜環基環/5 員單環雜環基環)、9 員(4 員單環雜環基環/6 員單環雜環基環，5 員單環雜環基環/5 員單環雜環基環)、10 員(5 員單環雜環基環/6 員單環雜環基環)或 11 員(6 員單環雜環基環/6 員單環雜環基環)單螺雜環基。螺雜環基的具體實例包括但

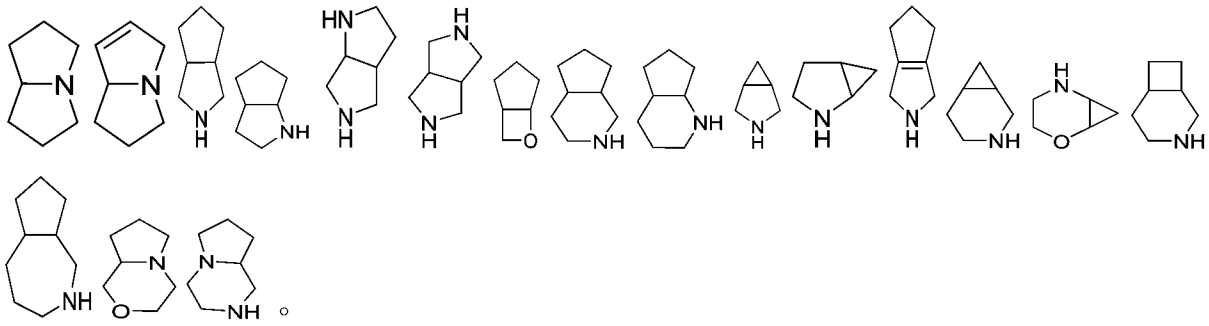
不限於：和。

【0246】 這些螺雜環基可通過任意一個合適的環原子與分子其餘部分連接。

【0247】 如文本所用，術語“5 到 20 員含氮螺雜環基”指至少含有 1 個氮原子的具有 5 到 20 個環原子的螺雜環基；其中該基團通過所述氮原子與分子其它部分連接；且該基團還任選地含有另外的 1 個或 2 個或 3 個選自氮、氧或 $S(=O)_{m'}$(其中 m'是整數 0 至 2)的雜原子作為環原子。

【0248】 如文本所用，術語“稠雜環基”和“稠雜環基環”指兩個或兩個以上的飽和或部分不飽和單環通過共享毗鄰的一對環原子形成的多環雜環基，其中一個或多個(如 1、2 或 3 個)環原子為選自氮、氧或 $S(=O)_{m'}$(其中 m'是整數 0 到 2)的雜原子，其餘環原子為碳。當雜原子為氮原子時，氮原子可以是被取代的或未取代的(即 N 或 NR，R 為氫或本文已經定義過的其他取代基)。每個單環中可以含

有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。共享的毗鄰環原子對可以是 C-C 或 N-C。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠雜環基。術語“5 到 20 員稠雜環基”指具有 5 到 20 個環原子的稠雜環基，其中共享毗鄰環原子對的單環為 3 到 8 員單環雜環基環。較佳為具有 6 到 14 個環原子，其中 1 或 2 個環原子為雜原子的 6 到 14 員稠雜環基。更佳為具有 6 到 10 個、6 到 9 個或 6 到 8 個環原子，其中 1 或 2 個環原子為雜原子的 6 到 10 員、6 到 9 員或 6 到 8 員稠雜環基。更佳為具有 8 到 10 個環原子，其中 1 或 2 個環原子為雜原子的 8 到 10 員稠雜環基。最佳為 8 員(5 員單環雜環基環與 5 員單環雜環基環稠合)、9 員(5 員單環雜環基環與 6 員單環雜環基環稠合)或 10 員(6 員單環雜環基環與 6 員單環雜環基環稠合)雙環稠雜環基。稠雜環基的具體實例包括但不限於：



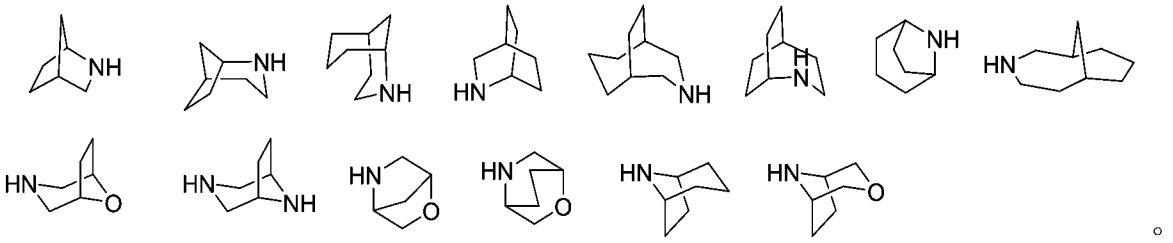
。

【0249】 這些稠雜環基可通過任意一個合適的環原子與分子其餘部分連接。

【0250】 如文本所用，術語“5 到 20 員含氮稠雜環基”指至少含有 1 個氮原子的具有 5 到 20 個環原子的稠雜環基；其中該基團通過所述氮原子與分子其它部分連接；且該基團還任選地含有另外的 1

個或 2 個或 3 個選自氮、氧或 $S(=O)_{m'}$(其中 m'是整數 0 至 2)的雜原子作為環原子。

【0251】 如文本所用，術語“橋雜環基”和“橋雜環基環”指兩個或兩個以上的飽和或部分不飽和單環通過共用兩個不直接連接的環原子形成的多環雜環基，其中一個或多個(如 1、2 或 3 個)環原子為選自氮、氧或 $S(=O)_{m'}$(其中 m'是整數 0 到 2)的雜原子，其餘環原子為碳。根據形成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋環烷基。術語“5 到 20 員橋雜環基”指具有 5 到 20 個環原子的飽和或部分不飽和多環雜環基團，其中任意兩個環共用兩個不直接連接的環原子，每個單環中可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 到 14 員橋雜環基。更佳為 7 到 10 員橋雜環基。橋雜環基的具體實例包括但不限於：



。

【0252】 這些橋雜環基可通過任意一個合適的環原子與分子其餘部分連接。

【0253】 如文本所用，術語“5 到 20 員含氮橋雜環基”指至少含有 1 個氮原子的具有 5 到 20 個環原子的橋雜環基；其中該基團通過所述氮原子與分子其它部分連接；且該基團還任選地含有另外的 1 個或 2 個或 3 個選自氮、氧或 $S(=O)_{m'}$(其中 m'是整數 0 至 2)的雜原子作為環原子。

【0254】 在本發明中，上述各類雜環基可以是任選取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個本發明中所記載的取代基團。

【0255】 具體地，本發明所述的雜環基具體例子包含但不限於，環氧基、氮雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、呱啶基、呱嗪基、咪唑基、咪唑并吡啶基、噻唑基、噁唑烷基、噁唑烷二酮基、十氫喹啉基、呱啶酮基、嗎啡啉基、氮雜雙環己基、氮雜雙環庚基、氮雜雙環辛基、氮雜雙環壬基、氮雜雙環癸基、氮雜螺環庚基、氮雜螺環辛基、氮雜螺環壬基、氮雜螺環癸基、四氫螺環[環丙烷-1,2'-吡咯嗪]基、六氫-1H-吡咯嗪基、六氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪基、八氫吲哚嗪基、氧雜螺環庚基、氧雜螺環辛基、氧雜螺環壬基、氧雜螺環癸基、雙氮雜螺環壬基、氧雜雙環己基、氧雜雙環庚基、氧雜雙環辛基、六氫咯嗪基 4(1H)-氧化物。

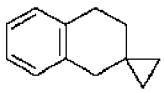
【0256】 如文本所用，術語“芳基”指全碳單環、全碳非稠合多環(環與環通過共價鍵連接，非稠合)或全碳稠合多環(也就是共享毗鄰碳原子對的環)基團，基團中至少一個環為芳香性的，即具有共軛的π電子體系。例如，術語“C6-C14 芳基”是指具有 6 到 14 個環原子的芳基。較佳為 C6-C10 芳基。本發明中 C6-C14 芳基包括單環芳基、非稠合多環芳基和芳香稠合多環，其中單環芳基的實例包括苯基，非稠合多環芳基的實例包括聯苯基等。

【0257】 本發明中，當 C6-C14 芳基為芳香稠合多環時，所述的芳香稠合多環可以為單芳基環與一個或多個單芳基環稠合形成的多環基團，其非限制性實例包括萘基，蒽基等。

【0258】 在本發明的一些實施方案中，當 C6-C14 芳基為芳香稠合多環時，所述的芳香稠合多環也可以為單芳基環(如苯基)與一個或多個非芳香環稠合形成的多環基團，其中與母體結構連接的環為芳香環或非芳香環。所述非芳香環包括但不限於 3 到 6 員單環雜環基環(較佳為 5 或 6 員單環雜環基環，所述單環雜環基環的環碳原子可被 1 到 2 個氧代基取代，形成環內醯胺或環內酯結構)，3 到 6 員單環環烷基環(較佳為 5 或 6 員單環環烷基環，所述單環環烷基環的環碳原子可被 1 或 2 個氧代基取代，形成環酮結構)。上述單芳基環與一個或多個非芳香環稠合的多環基團可通過氮原子或碳原子與其他基團或母體結構連接，與母體結構連接的環為單芳基環或非芳香環。

【0259】 在本發明中，上述各類芳基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個本發明中所記載的取代基團。

【0260】 如文本所用，術語“芳基”是指包含 1 到 3 個芳香環組成的 C6-C14 芳香基團。它可以任選地被一個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^6 或一個或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)R^7 取代。在一實施例中，芳基為 C6-C10 芳基。芳基的例子包括但不限於苯基、萘基、蒽基、芴基和二氫苯并呋喃基。“芳基”還指雙環或三環體系，其中，所述芳基中的一個環或兩個環分別可能是飽和的或部分飽和的。如果所述芳基包含兩個飽和環，則這兩個飽和環可能是稠環體系或螺環體系。包含兩個飽和環(且為螺環體系)的芳基的示例包

括如下：。

【0261】 如文本所用，術語“芳 C1-C6 烷基”或“芳烷基”是指包括一個芳基與一個烷基共價連接。其中，芳基的定義如前所述，烷基的定義如前所述，芳基或烷基中的任何一個或全部可以獨立地被選擇性取代或未取代。一個芳烷基的例子是(C6-C10)芳基(C1-C6)烷基-。具體包括但不限於苄基、苯乙基和萘甲基。一個取代的芳 C1-C6 烷基的例子是其中烷基被羥基烷基取代。

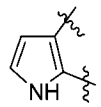
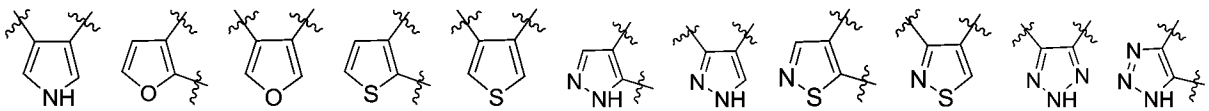
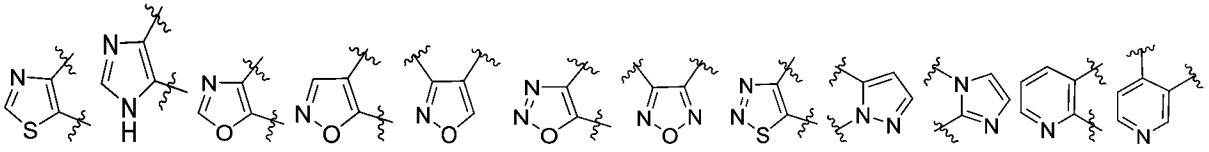
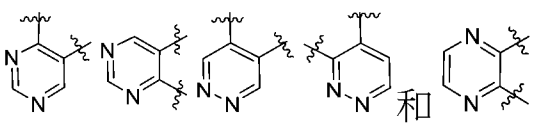
【0262】 如文本所用，術語“雜芳基”指環原子被至少一個獨立選自氮、氧或硫的雜原子取代的單環或稠合多環(即共享毗鄰環原子對，共享的毗鄰環原子對可以是 C-C 或 N-C)基團，其中氮和硫原子可任選地被氧化，氮原子可任選地被季銨化。所述雜芳基具有共享的 6、10 或 14 個 π 電子，基團中至少一個環是芳族的。例如，術語“5 到 14 員雜芳基”指具有 5 到 14 個環原子，其中 1、2、3 或 4 個環原子為選自氮、氧或 $S(=O)_{m'}$(其中 m'是整數 0 到 2)的雜原子的雜芳基。較佳為具有 5 到 10 個環原子，其中 1、2、3 或 4 個環原子為雜原子的 5 到 10 員雜芳基。本發明中 5 到 14 員雜芳基可以為單環雜芳基(例如，5 或 6 員單環雜芳基)、稠合雙環雜芳基(例如 8 到 10 員雙環雜芳基)或稠合三環雜芳基。

【0263】 如文本所用，術語“5 或 6 員單環雜芳基”指具有 5 或 6 個環原子，其中 1、2 或 3 個環原子為選自氮、氧或 $S(=O)_{m'}$(其中 m'是整數 0 到 2)的雜原子的單環雜芳基。單環雜芳基的具體實例包

括但不限於噻吩、呋喃、噻唑、異噻唑、咪唑、噁唑、吡咯、吡唑、三唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,5-三唑、1,3,4-三唑、四唑、異噁唑、噁二唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、噻二唑、吡啶、噠嗪、嘧啶、吡嗪等。

【0264】 如文本所用，術語“8 到 10 員雙環雜芳基”指具有 8 到 10 個環原子，其中 1、2、3、4 或 5 個環原子為選自氮、氧或 $S(=O)_{m'}$(其中 m'是整數 0 到 2)的雜原子的稠合雙環雜芳基。所述稠合雙環雜芳基既可以是單芳基環(如苯基)與單環雜芳基環(較佳為 5 或 6 員單環雜芳基環)稠合形成的雙環基團(較佳為 9 或 10 員雙環雜芳基環)，也可以是單環雜芳基環(較佳為 5 或 6 員單環雜芳基環)與單環雜芳基環(較佳為 5 或 6 員單環雜芳基環)稠合形成的雙環基團。

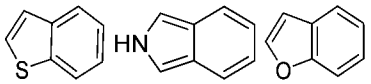
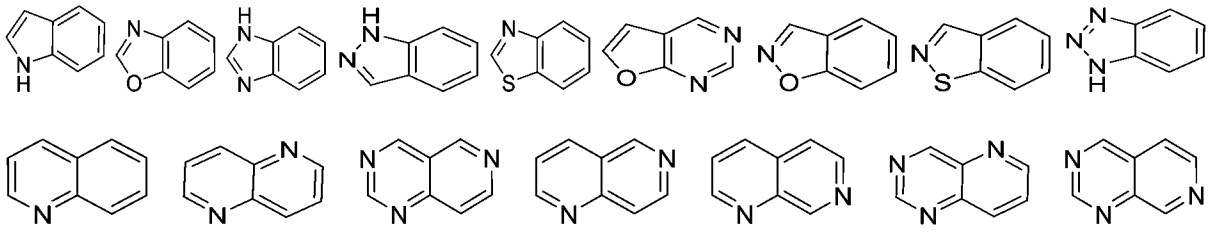
【0265】 上述單環雜芳基環上任意相連的 2 個環原子，包括 C-C、N-C、N-N 均可與本發明所定義的單環環烷基環、單環雜環基環、單芳基環、5 或 6 員單環雜芳基環等環烷基、雜環基、芳基或雜芳基稠合形成稠合多環。與其他環形成稠合環的單環雜芳基環上相連的 2 個環原子較佳地為 C-C，非限制性地包括如下形式：





和

。

【0266】 上述基團中通過“〰”標記的環原子與分子其他部分連接。

【0267】 8 到 10 員雙環雜芳基的非限制性實例包括：苯并[d]異噁唑、1H-吲哚、異吲哚、1H-苯并[d]咪唑、苯并[d]異噻唑、1H-苯并[d][1,2,3]三唑、苯并[d]噁唑、苯并[d]噻唑、吲唑、苯并呋喃、苯并[b]噻吩、喹啉、異喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉、吡啶并[3,2-d]嘧啶、吡啶并[2,3-d]嘧啶、吡啶并[3,4-d]嘧啶、吡啶并[4,3-d]嘧啶、1,8-萘啶、1,7-萘啶、1,6-萘啶、1,5-萘啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、咪唑并[1,2-b]噠嗪等。

【0268】 雙環雜芳基具體實例包括但不限於：。這些基團可通過任意一個合適的環原子與分子其餘部分連接。與母體結構連接的環可以為單環雜芳基環或苯環。

【0269】 在本發明的一些實施方案中，所述的稠合雙環雜芳基或稠合三環雜芳基可以是單環雜芳基環(較佳為 5 或 6 員單環雜芳基環)與一個或多個非芳香環稠合形成的多環基團，其中與母體結構連接的環為單環雜芳基環或非芳香環。所述非芳香環包括但不限於 3 到 6 員單環雜環基環(較佳為 5 或 6 員單環雜環基環，所述單環雜環基環的環碳原子可被 1 到 2 個氧代基取代，形成環內醯胺

或環內酯結構)，3 到 6 員單環環烷基環(較佳為 5 或 6 員單環環烷基環，所述單環環烷基環的環碳原子可被 1 或 2 個氧代基取代，形成環酮結構)等。上述單環雜芳基環與一個或多個非芳香環稠合形成的多環基團可通過氮原子或碳原子與其他基團或母體結構連接，與母體結構連接的環為單環雜芳基環或非芳香環。

【0270】 在本發明中，上述各類雜芳基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個本發明中所記載的取代基團。

【0271】 如文本所用，術語“乙醯基”指的是-C(O)CH_3。

【0272】 如文本所用，術語“鹵素”指的是氟、氯、溴和碘。

【0273】 除非另有說明，否則本發明描述的結構還應包括僅存在一個或多個同位素富集原子的化合物。可納入本發明化合物的示例性同位素，包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、氯和碘的同位素，例如 2H、3H、11C、13C、14C、13N、15N、15O、17O、18O、32P、33P、35S、18F、36Cl、123I 和 125I。

【圖式簡單說明】

【0274】

圖 1 為化合物 B 的單晶繞射分子立體結構圖。

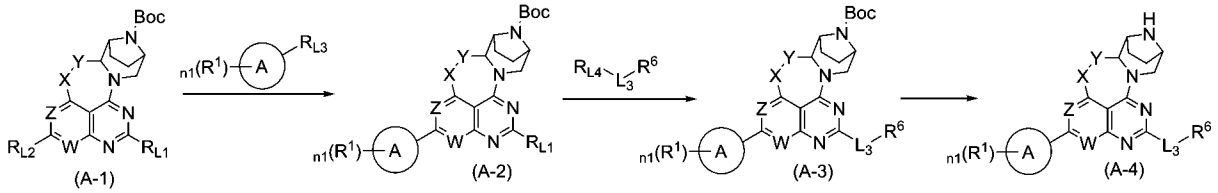
【實施方式】

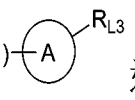
【0275】 本發明的化合物可以通過本領域技術人員所熟知的多種

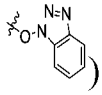
合成方法來製備，包括下面列舉的具體實施方式、其與其他化學合成方法的結合所形成的實施方式以及本領域技術上人員所熟知的等同替換方式。較佳的實施方式包括但不限於本發明的實施例。本文中的中間體或起始化合物的合成方法部分單獨以製備例展示，部分展示在某一個實施例中，其餘實施例若採用相同的中間體或起始化合物不再重複描述該化合物的製備。

【0276】 下面通過實施例對本發明進行詳細描述，但並不意味著對本發明任何不利限制。本文已經詳細地描述了本發明，其中也公開了其具體實施例方式，對本領域的技術人員而言，在不脫離本發明精神和範圍的情況下針對本發明具體實施方式進行各種變化和改進將是顯而易見的。實施例中未註明具體條件者，按照常規條件或製造商建議的條件進行。所用試劑或儀器未註明生產廠商者，均為可以通過市購獲得的常規產品。

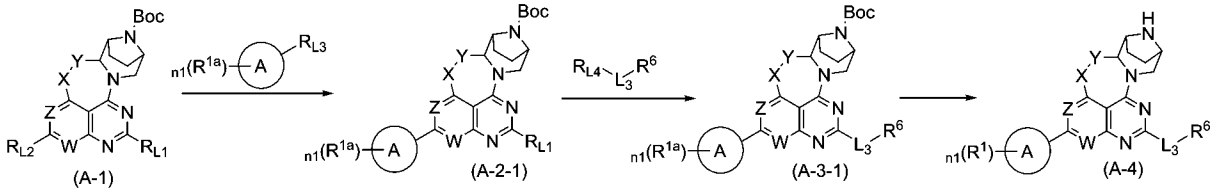
【0277】 例如，可以通過以下方式製備式(A-4)化合物。

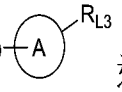
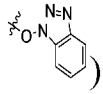


【0278】 首先以式(A-1)化合物為原料，與  進行反應形成式(A-2)化合物；再將式(A-2)化合物與  進行反應形成式(A-3)化合物；再將式(A-3)化合物進行脫 Boc 反應形成式(A-4)化合物；R_{L1}、R_{L2}、R_{L3}、R_{L4} 各自獨立地為離去基團(例如，鹵素、硼酸基

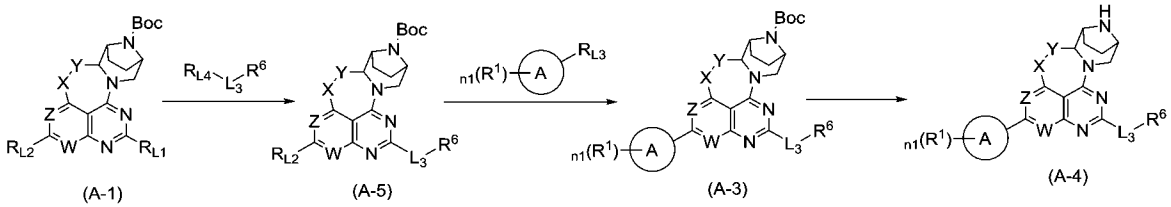
(例如)、硼酸酯基(例如)、-S(=O)CH_3、-S(=O)$_2CH_3$、-OH、-$SnBu_3$、苯并三唑基-O-(例如))；、X、Y、Z、W、R^1、n1、L_3、R^6各自定義同前。

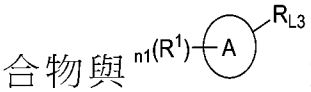
【0279】 又例如，可以通過以下方式製備式(A-4)化合物。



【0280】 首先以式(A-1)化合物為原料，與進行反應形成式(A-2-1)化合物；再將式(A-2-1)化合物與進行反應形成式(A-3-1)化合物；再將式(A-3-1)化合物進行脫 Boc 反應形成式(A-4)化合物；R_{L1}、R_{L2}、R_{L3}、R_{L4}各自獨立地為離去基團(例如，鹵素、硼酸基(例如)、硼酸酯基(例如)、-S(=O)CH_3、-S(=O)$_2CH_3$、-OH、-$SnBu_3$、苯并三唑基-O-(例如))；、X、Y、Z、W、R^1、n1、L_3、R^6各自定義同前；R^{1a}是指經保護基保護的R^1(例如，當R^1中存在乙炔基時該乙炔基可以被 TIPS 保護；當R^1中存在氨基時該氨基可以被 Boc 保護)。

【0281】 又例如，可以通過以下方式製備式(A-4)化合物。



【0282】 首先以式(A-1)化合物為原料，與  進行反應形成式(A-5)化合物；再將式(A-5)化合物與  進行反應形成式(A-3)化合物；再將式(A-3)化合物進行脫 Boc 反應形成式(A-4)化合物；Ⓐ、X、Y、Z、W、R^1、n1、L_3、R^6各自定義同前。

【0283】 化合物的結構通過核磁共振(NMR)、質譜(MS)等方法確定。

【0284】 NMR 的測定採用 Bruker Avance NEO 400 或 Bruker Avance NEO 500 核磁共振儀，化學位移(δ)以百萬分之一(ppm)為單位，測定溶劑如各個實施例中所示，內標為四甲基矽烷(TMS)。

【0285】 MS 的測定採用 Agilent 1100 液相色譜儀。

【0286】 高效液相色譜法(HPLC)分析採用 Waters 2695 高效液相色譜儀。

【0287】 高效液相製備使用 Waters 2767 高效液相色譜儀。

【0288】 手性 HPLC 分析採用 Waters 2695 高效液相色譜儀或 Waters Investigator SFC 系統。

【0289】 手性製備使用 gilson gx-281 色譜儀或 waters SFC-80 色譜儀。

【0290】 薄層層析矽膠板採用青島 GF254 或煙臺黃海 HSGF254 矽膠板。薄層色譜法(TLC)使用的矽膠板採用的規格是 0.15mm-0.2mm。薄層層析分離純化產品採用的規格是 0.4mm-0.5mm。

【0291】 柱層析一般採用 ISCO CombiFlash NextGen 300 柱層析系

統，使用 Agela Flash Column Silica-Cs 系列矽膠柱。

【0292】 以下實施例中所採用的製備 HPLC，若無特殊說明，可採用如下條件：

【0293】 製備 HPLC(甲酸法 1)：柱型：Waters XBridge C18, 19*250mm, 5um; 流動相體系: A:0.1%甲酸水溶液; B: 製備級乙腈; 流速: 15mL/min; B%=20%-100%; 柱溫: 室溫。

【0294】 製備 HPLC(甲酸法 2)：色譜柱: Welch Xtimate C18，21.2*150mm，5um; 流動相 A: 0.1%甲酸水溶液，流動相 B：乙腈; 流速：15mL/min; 柱溫：室溫。

【0295】 製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)：柱型：Waters XBridge C18, 19*250mm, 5um; 流動相體系: A: 5mmol/L 碳酸氫銨水溶液; B: 製備級乙腈; 流速: 15mL/min; B%=20%-100%; 柱溫: 室溫。

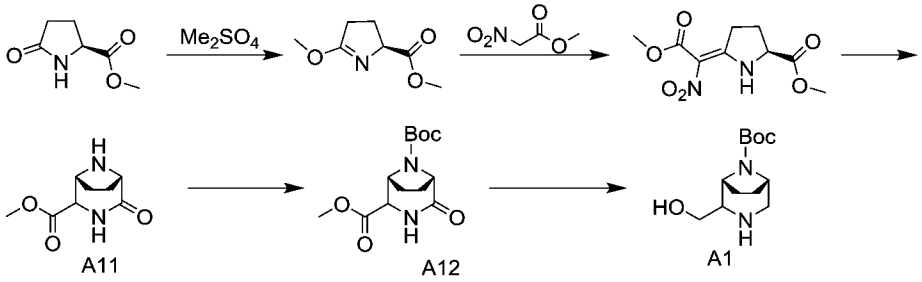
【0296】 製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)：色譜柱: Welch Xtimate C18，21.2*150mm，5um; 流動相 A: 5mmol/L 碳酸氫銨水溶液，流動相 B：乙腈; 流速：15mL/min; 柱溫：室溫。

【0297】 製備 HPLC(氨水法)：色譜柱: Waters Xbridge C18，19*150 mm，5 μm; 流動相 A: 0.1% 氨水溶液，流動相 B：乙腈; 流速：15 mL/min; 柱溫：室溫。

【0298】 製備 HPLC(三氟乙酸法)：色譜柱: Welch Xtimate C18，21.2*150mm，5um; 流動相 A: 0.1% 三氟乙酸-水，流動相 B：乙腈; 流速：15mL/min; 柱溫：室溫。

【0299】 **製備例 1 合成 (1R,5S)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]**

辛烷-8-羧酸叔丁酯(A1)



【0300】 步驟一：1L 單口瓶中，加入(S)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯(200 g, 1397 mmol)，硫酸二甲酯(134 mL)。待加入完畢，體系 56°C 反應 18 小時，TLC 監控反應完成。冷卻至室溫，滴加三乙胺(292 mL)，攪拌 30 分鐘。加入 400 mL 水，乙酸乙酯(400 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水洗(400 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液旋乾得到(S)-5-甲氧基-3,4-二氫-2H-吡咯-2-羧酸甲酯(150g, 收率:68.4%)，黃色油狀化合物。ES-API:$[M+1]^+$=158.1。

【0301】 步驟二：1L 單口瓶中，加入(S)-5-甲氧基-3,4-二氫-2H-吡咯-2-羧酸甲酯(150 g, 954.3 mmol)，硝基乙酸甲酯(123.8 g, 1040.2 mmol)。加入完畢，體系在 60°C 下反應 40 小時，核磁監控反應完成。柱層析純化(二氯甲烷/乙酸乙酯=50/1)得到(S,Z)-5-(2-甲氧基-1-硝基-2-氧亞乙基)吡咯烷-2-羧酸甲酯(80.0 g，收率: 34.2%)，黃色固體。ES-API:$[M+1]^+$=245.1。

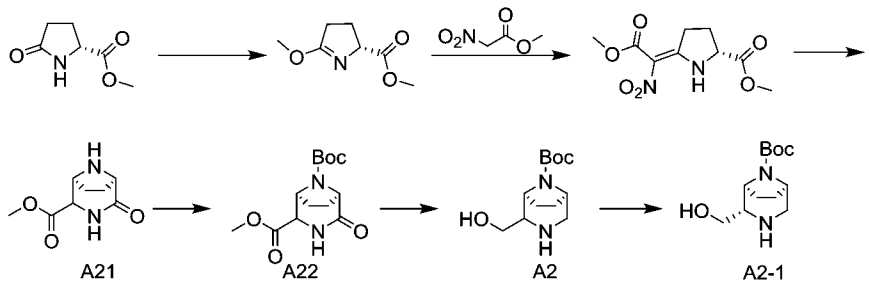
【0302】 步驟三：1L 單口瓶中，加入(S,Z)-5-(2-甲氧基-1-硝基-2-氧亞乙基)吡咯烷-2-羧酸甲酯(20.0 g, 81.9 mmol)，鈀碳(2.0 g)，甲醇(600 mL)。加入完畢，氫氣置換三次。體系在 60°C 下反應 5 天，LC-MS 監控反應完成。重複投料 4 批次。過濾，濾液濃縮得到

(1R,5S)-4-氧代-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯 (A11，60g, 粗品)。ES-API:$[M+1]^+$=185.1。

【0303】 步驟四：1L 單口瓶中，加入化合物(1R,5S)-4-氧代-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(A1，60.0 g, 325 mmol)，三乙胺(65.9 g, 651.5 mmol)，二氯甲烷(600 mL)。冷卻至 0ºC，加入二碳酸二叔丁酯(106.6 g, 488.6 mmol)。加入完畢，體系在室溫下反應過夜，LC-MS 監控反應完成。加水(1L)，二氯甲烷(1L)萃取。有機相旋乾，粗品經柱層析純化(二氯己烷/甲醇=20:1)得到 8-(叔丁基)2-甲基(1R,5S)-4-氧代-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯(A12，70.0 g，收率: 75.8%)，黃色固體。ES-API:$[M-Boc+1]^+$=285.1。

【0304】 步驟五：500 mL 三口瓶中，加入化合物 8-(叔丁基)2-甲基(1R,5S)-4-氧代-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯(A12，20.0 g, 70.3 mmol)，四氫呋喃(300 mL)。冷卻至 0ºC, 分批加入四氫鋰鋁(5.87 g, 154.7 mmol)(溫度控制在 5ºC 以下)。加入完畢。體系在室溫下反應過夜，LC-MS 監控反應完成。冷卻至 0ºC，加水淬滅反應，攪拌 1 小時，過濾，二氯甲烷/甲醇(10:1)沖洗濾餅。濾液濃縮得到粗品。粗品經製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)反相製備得到(1R,5S)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(A1，5.8 g, 收率: 32.2%)，黃色固體。ES-API:$[M-Boc+1]^+$=243.2。

【0305】 **製備例 2 合成異構體(A2-1)**



【0306】 步驟一：將(R)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯(395.3 g, 2.762 mmol)，溶於 3500 mL 二氯甲烷，5°C 分批加入三甲基氧鎓四氟硼酸(612.697 g, 4.142 mol, 1.5 eq)，加畢 25°C 反應 24 小時。TLC 監控反應完成。將反應液緩慢倒入 5000 mL 飽和碳酸鈉水溶液中，pH 在 8~9，分液，水相用 1500 mL 二氯甲烷萃取，合併有機相，飽和食鹽水洗，無水硫酸鎂乾燥，過濾旋乾得到(R)-5-甲氧基-3,4-二氫-2H-吡咯-2-羧酸甲酯(406.7 g, 2.588 mol, 收率: 93.702%)，淡黃色油狀液體。ES-API:$[M+1]^+$=158.1。

【0307】 步驟二：將(R)-5-甲氧基-3,4-二氫-2H-吡咯-2-羧酸甲酯(406.7 g, 2.588 mol)加入到硝基乙酸甲酯(308.133 g, 2.588 mol, 1 eq)中。60°C 反應 48 小時，核磁監控反應完成。柱層析(石油醚:乙酸乙酯=4:1~2:1)得到 250.0 g 黃色油狀液體粗品，打漿純化，過濾烘乾得到(R)-5-(2-甲氧基-1-硝基-2-氧亞乙基)吡咯烷-2-羧酸甲酯(146.2 g, 598.687 mmol, 收率: 23.136%)，淡黃色固體。ES-API:$[M+1]^+$=245.1。

【0308】 步驟三：5L 高壓釜中，將(R)-5-(2-甲氧基-1-硝基-2-氧亞乙基)吡咯烷-2-羧酸甲酯(146.2 g, 598.687 mmol)溶於甲醇(1500 mL)和四氫呋喃(1500 mL)，加入 $Pd(OH)_2/C$(15.00 g, 20% 純度)，

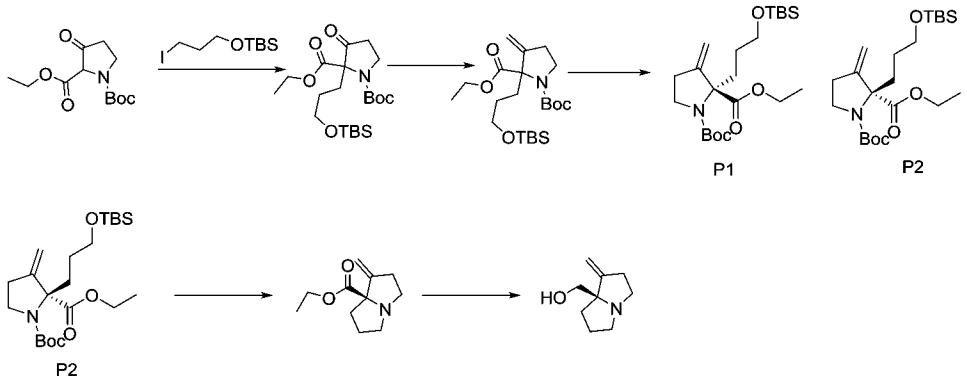
氫氣置換 3 次，0.4 MPa, 40°C 反應 72 小時。反應過程中多次補充氫氣。降至室溫出釜。反應液過濾旋乾得到(1S,5R)-4-氧代-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯 (A21, 110.3 g, 粗品)，黃色油狀液體。ES-API:$[M+1]^+$=185.1。

【0309】 步驟四：將粗品(1S,5R)-4-氧代-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(A21, 10.00 g, 54.291 mmol)溶水(50 mL)和四氫呋喃(50 mL)，加入 Na_2CO_3(5.754 g, 54.291 mmol)，10°C 滴加 $(Boc)_2O$(11.849 g, 54.291 mmol)，滴畢，20°C 反應 12 小時。TLC 監測反應完全。反應液過濾，濾餅用 50mL 乙酸乙酯洗滌，分液，水相用 50mL 乙酸乙酯萃取，合併有機相，旋乾柱層析(石油醚:乙酸乙酯=2:1~1:1)得到 8-(叔丁基)2-甲基(1S,5R)-4-氧代-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯(A22, 3.61 g, 12.698 mmol, 收率：23.388%)，白色固體。ES-API:$[M-Boc+1]^+$=285.1。

【0310】 步驟五：將 8-(叔丁基)2-甲基(1S,5R)-4-氧代-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2,8-二羧酸酯(A22, 2.00 g, 7.035 mmol)溶於四氫呋喃(20 mL)，0°C 分批加入四氫鋰鋁(400.489 mg, 10.552 mmol, 1.5 eq)，加畢，20°C 反應 12 小時。TLC 監測反應完全。0°C，依次往反應液中滴加 0.4 mL 水，0.4mL 15%的氫氧化鈉溶液和 1.2 mL 水，加畢，加入無水硫酸鎂攪拌 10 min，過濾濃縮得到粗品。粗品經反相製備得到(1S,5R)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(A2, 0.65 g, 收率: 38%)，淡黃色固體。ES-API:$[M-Boc+1]^+$=243.2。

【0311】 步驟六：將(1S, 5R)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(A2，100 mg)通過手性 SFC 製備拆分[柱型: CHIRALPAK-IG, 30*250mm, 10um, 流動相: 二氧化碳:甲醇(0.1%氨水)=80:20(v/v), 流速:150 mL/min, 柱溫=35℃，檢測波長 210 nm]得到一個異構體化合物，結構為(1S,2S,5R)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(A2-1，58 mg，峰 2，保留時間 10.391 min，該結構通過實施例 14 的單晶數據推斷得到)。異構體通過手性 HPLC 分析方法(柱型: CHIRALPAK-AY, 4.6*250mm, 5um, 流動相: 己烷 : 乙醇(0.1%二乙胺)=95:5(v/v), 流速:1 mL/min, 柱溫=37℃，檢測波長 210 nm)進行檢測。A2-1 的 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 4.57 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.01-3.87 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 1.84-1.47 (m, 4H), 1.40 (s, 9H). ES-API:[M+1]$^+$=243.2。

【0312】 **製備例 3 合成(R)-(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇**



【0313】 步驟一：N-Boc-3-氧代吡咯烷-2-甲酸乙酯(20.0g, 77.73 mmol)，叔丁基(3-碘丙氧基)二甲基矽烷(70.0 g, 233.106mmol)，碳

酸鉀(53.70g, 388.51 mmol)和 *N*, *N*-二甲基甲醯胺(150.0 mL)的混合物，在室溫下，氮氣保護下，攪拌過夜。反應液中加入水(500 mL)，乙酸乙酯(500 mLX2)萃取。飽和食鹽水(400 mLX3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-10%)純化得到 1-(叔丁基) 2-乙基 2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙基)-3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸酯(14.2g, 33.08mmol, 收率 43.0%)，無色透明油狀液體。ES-API: $[M-Boc+H]^+$=330.3。

【0314】 步驟二：甲基三苯基溴化膦(59.0g, 165.260 mmol)加入四氫呋喃(150.0 mL)中，冷卻至 0℃。在氮氣氛圍下，0℃條件下，向上述混合物中加入叔丁醇鉀的四氫呋喃溶液(132.0 mL, 132.0 mmol, 1M)，加入完畢後，反應升至室溫攪拌 0.5 小時。1-(叔丁基) 2-乙基 2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙基)-3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸酯(14.20g, 33.052 mmol)溶於四氫呋喃(50 mL)中，在氮氣氛圍下，緩慢加入上述反應液中。滴加完畢後，在 60℃下繼續攪拌 5 小時。向反應液中加入飽和氯化銨(300 mL)，乙酸乙酯(300 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(500mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0%-8%)純化得到 1-(叔丁基) 2-乙基 2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(9.0g, 21.045mmol, 收率 63.67%)，無色透明液體。ES-API: $[M-Boc+H]^+$=328.3。

【0315】 步驟三：將 1-(叔丁基)2-乙基 2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二甲酸(9.0g, 21.045mmol)按照

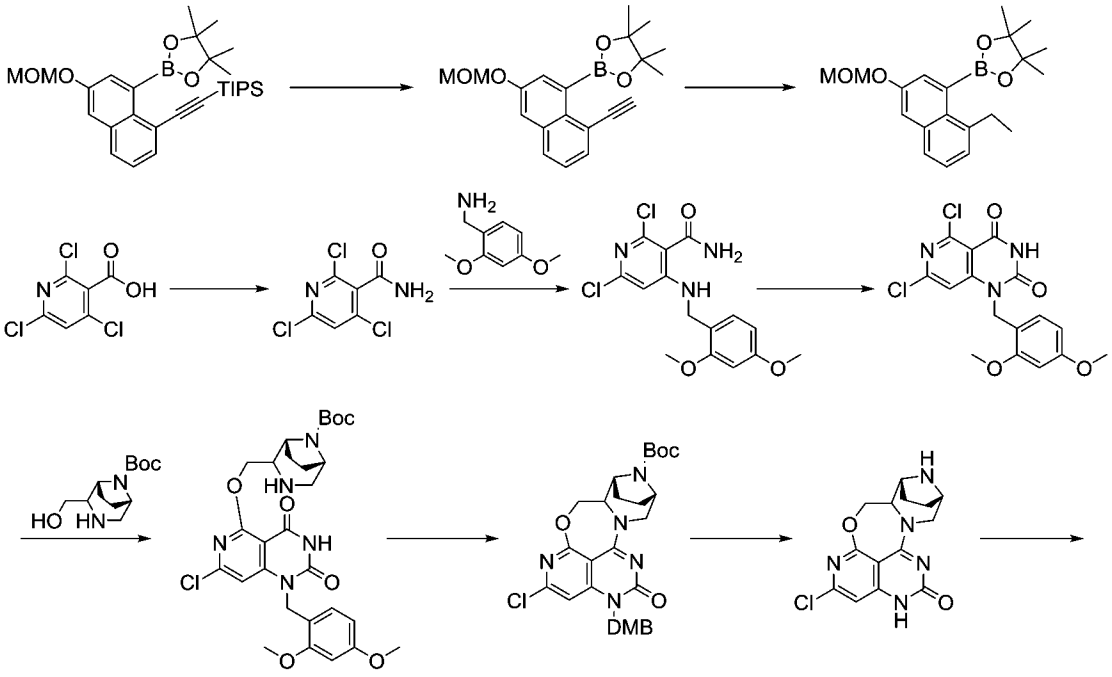
如下條件拆分：(色譜柱：Daicel CHIRALPAK® IB 250*30 mm, 10μm；流動相 A：正己烷；流動相 B：乙醇；檢測波長：254nm /214nm；流速：25mL/min；等度洗脫程序：流動相 A：流動相 B=99:1(V/V)；柱溫：室溫)得到兩個異構體。其中一個結構任意指定為 1-(叔丁基)2-乙基(S)-2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二甲酸(4.20g, 峰 1, 保留時間 4.21min, 收率: 46.0%)，淡黃色油狀液體。ES-API: $[M-Boc+H]^+$=328.3。另一個結構任意指定為 1-(叔丁基)2-乙基(R)-2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(4.60g, 峰 2, 保留時間 4.725 min, 收率: 46.0%)，淡黃色油狀液體。ES-API: $[M-Boc+H]^+$=328.3。

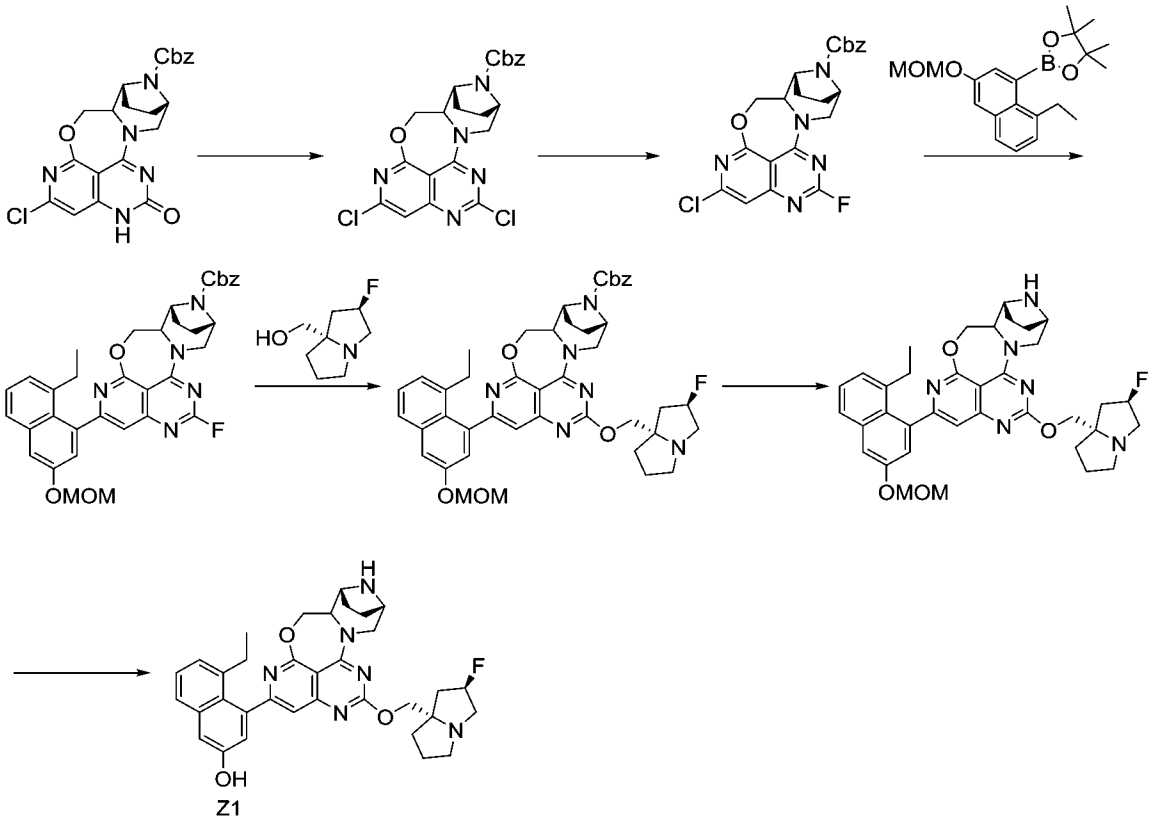
【0316】 步驟四：冰水浴下，向 1-(叔丁基)2-乙基(R)-2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(3.50g,8.184mmol) 的二氯甲烷(20.0mL)溶液中加入氯化亞碸(8.0mL,110mmol),40℃反應 12h。減壓旋乾溶劑，向體系中加入乙腈 40 毫升和碳酸鉀(1000mg,7.24mmol)，70℃下反應 1 小時。冷卻到室溫後過濾，濾液減壓旋乾後過柱純化[DCM:MeOH=100:0~90:10,(v/v)]得到(R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯（830mg,4.251mmol,收率 51.94%）

【0317】 步驟五：(R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(830mg, 4.251mmol)溶於四氫呋喃(20.0 mL)中，冷卻至 0℃。在氮氣氛圍下，向上述溶液中加入四氫鋰鋁溶液(8.50 mL, 8.50 mmol,

1M in THF)。反應在 0℃下攪拌 1 小時。加入水(0.3 mL)猝滅反應，加入 15%氫氧化鈉水溶液(0.3 mL)和水(0.9 mL)。加入四氫呋喃(10 mL)，過濾。濾液濃縮，得到(R)-(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(300.0mg, 1.958mmol, 收率 46.06%)，無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$=154.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.04-5.01(m, 1H), 4.91-4.89(m, 1H),3.35-3.43(m,2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 3.01-2.95(m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.68-2.46 (m, 3H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 3H).

【0318】 實施例 1 合成 5-乙基-4-((6R,9S)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-醇 (Z1)





【0319】 步驟一：向三異丙基((6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷(500 mg, 1.012 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)溶液中加入氟化銫(3.0 g, 20.24 mmol)，室溫反應 2 小時。反應完畢後，乙酸乙酯萃取(100 mLx2)，乙酸乙酯相合併用飽和食鹽水洗(100 mLx3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾後得到 2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(558 mg, 粗品)。ES-API:$[M+H]^+$=339.3。

【0320】 步驟二：向 2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(558 mg, 粗品)的甲醇(10.0 mL)溶液中加入質量分數為 10%的鈀碳(60 mg)，氫氣置換 4 次，在氫氣保護下室溫反應 2 小時。反應完畢，過濾，減壓旋乾溶劑得到

2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(284 mg, 2 步總收率: 82%)。ES-API:$[M+1]^+$=343.3。

【0321】 步驟三：在 0℃條件下，將 2,4,6-三氯煙酸(5.0 g, 22.22 mmol)溶於二氯甲烷(40.0 mL)中，將草醯氯(6.0 mL)滴加入上述體系中，加入 8 滴 N,N-二甲基甲醯胺，反應體系在室溫下攪拌反應 1 小時。1 小時後，減壓旋乾溶劑，加入乾燥四氫呋喃(30.0 mL)溶液，冷卻到 0~5℃，將該溶液滴加到氨水(30.0 mL)和四氫呋喃(30.0 mL)的混合溶液中，室溫下攪拌 1 小時。乙酸乙酯萃取(100 mLx2)，乙酸乙酯相合併後用飽和食鹽水洗(100 mLx1)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾後得到 2,4,6-三氯煙醯胺(6.0 g, 粗品)。ES-API:$[M+H]^+$=224.9/226.9。

【0322】 步驟四：在 500 mL 三口圓底燒瓶中，將(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(4.45 g, 26.66 mmol)溶解到乾燥的二氧六環(90.0 mL)中。冰水浴冷卻到 0~5℃，氮氣保護下加入 N,N-二異丙基乙胺(8.61 g, 66.66 mmol)，該溫度下反應約 10~15 分鐘，將 2,4,6-三氯煙醯胺(6.0 g, 粗品)溶解到乾燥二氧六環(20 mL)中滴加入上述溶液中。50℃下繼續反應 5 小時。LCMS 監測反應完畢，將反應液倒入冰水(400 mL)中，乙酸乙酯萃取(200 mLx1)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾，粗品經柱層析[石油醚:乙酸乙酯=100:0~50:50, (v/v)]純化得到 2,6-二氯-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)煙醯胺(4.16 g, 2 步總收率: 52%)。ES-API:$[M+H]^+$= 356.1/358.1。

【0323】 步驟五：室溫條件下向 500 mL 三口圓底燒瓶中加入 2,6-

二氯-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)煙醯胺(3.723 g, 10.47 mmol)和乾燥四氫呋喃(60 mL)，冰水浴下冷卻到 0~5℃，分批加入氫化鈉(838 mg, 20.95 mmol)，在該溫度下反應 20 分鐘。將 N,N'-羰基二咪唑(5.09 g, 31.41 mmol)加入到乾燥四氫呋喃(30 mL)中，滴加到上述溶液中，加畢，在該溫度下反應 0.5~1 小時。LCMS 監測反應完畢，反應液傾倒入冰水(300 mL)中，冰水浴條件下用 6M 鹽酸水溶液調 pH 至 7~8，過濾得到 5,7-二氯-1-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(3.7 g, 收率：92.7%)。ES-API:$[M+H]^+$=382.0/384.0。

【0324】 步驟六：室溫下向 250 mL 單口燒瓶中加入乾燥四氫呋喃(100 mL)，再加入(1R,5S)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(358.0 mg, 1.480 mmol)，冰水浴冷卻到 0~5℃，加入氫化鈉(1.20 mg, 2.960 mmol)。氮氣保護下反應 10~20 分鐘，分批加入 5,7-二氯-1-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(565.0 mg, 1.480 mmol)，0~5℃條件下繼續反應 20~30 分鐘。LCMS 監測反應完畢，反應液倒入冰水(300 mL)中，用 6M 鹽酸水溶液調 pH 至 7~8，乙酸乙酯萃取(100 mLx2)，乙酸乙酯相合併後用飽和食鹽水洗(100 mLx1)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾得到(1R,5S)-2-(((7-氯-1-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氧雜-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(850 mg, 收率：97%)。ES-API:$[M+H]^+$=588.3。

【0325】 步驟七：室溫下向 250 mL 單口燒瓶中加入乾燥 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)和(1R,5S)-2-(((7-氯-1-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氧雜-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(850 mg, 1.448 mmol)。加入 1-丙基磷酸酐(5.0 g, 7.856 mmol)，室溫反應 5 分鐘，滴加入 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.14 g, 7.488 mmol)。室溫反應 1~2 小時。反應完畢，向 100 mL 冰水中緩慢滴加上述溶液，析出大量固體，過濾，減壓旋乾得到目標化合物(6R,9S)-2-氯-13-(3,4-二甲氧基苄基)-12-氧-5a,6,7,8,9,10,12,13-八氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(620 mg, 收率: 75.2%)。ES-API: $[M+H]^+$=570.3。

【0326】 步驟八：向三氟乙酸(5 mL)中加入(6R,9S)-2-氯-13-(3,4-二甲氧基苄基)-12-氧-5a,6,7,8,9,10,12,13-八氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(420 mg, 0.7380 mmol)，55℃下攪拌 1 小時。反應完畢，減壓旋乾溶劑，得到(6R,9S)-2-氯-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲氧萘并[1,8-ab]庚烯-12(13H)-酮(500 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=320.1。

【0327】 步驟九：向(6R,9S)-2-氯-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-12(13H)-酮(350 mg, 1.094 mmol)的四氫呋喃(5.0 mL)和水(5.0 mL)的混合溶液中加入碳酸鈉(350 mg, 3.282 mmol)，冰水浴冷卻，加入苯甲氧羰

醯琥珀醯亞胺(354 mg, 1.422 mmol)，室溫下反應 3 小時。反應完畢，向反應液中加入二氯甲烷(80 mL)，飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)和飽和食鹽水(80 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-50%)純化得到(6R,9S)-2-氯-12-氧雜-5a,6,7,8,9,10,12,13-八氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(460 mg,收率 93%)。ES-API: $[M+H]^+$=454.1。

【0328】 步驟十：在 0℃下，向(6R,9S)-2-氯-12-氧雜-5a,6,7,8,9,10,12,13-八氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(460 mg, 1.013 mmol)的甲苯(3.0 mLl)溶液中依次加入三氯氧磷(465mg, 3.039mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(392.0mg, 3.039mmol)，125℃下反應 12 小時。反應完畢，冷卻到室溫，減壓旋乾溶劑得到(6R,9S)-2,12-二氯-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(520mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=472.2。

【0329】 步驟十一：向(6R,9S)-2,12-二氯-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(200mg, 0.4246mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(3.0 mL)溶液中加入氟化鉀(500mg, 8.492mmol)，氮氣保護下 120℃反應 4 小時。反應完畢後，冷卻到室溫，乙酸乙酯萃取(50 mLx2)，乙酸乙酯相合併後用飽和食鹽水洗(50 mLx4)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾後

得到(6R,9S)-2-氯-12-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(130mg, 收率: 67.4%)。ES-API: $[M+H]^+$=456.1。

【0330】 步驟十二：將(6R,9S)-2-氯-12-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(140mg, 0.3076mmol)溶於四氫呋喃/水(2 mL/0.5 mL)中，加入 2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(250mg, 0.7309mmol)，磷酸鉀(250mg, 1.179 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(40.0mg, 0.05494mmol)，氮氣置換 4 次，微波 80℃反應 1 小時。反應液冷卻至室溫，乙酸乙酯(80 mL)和水(60 mL)萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓旋乾，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-70%)純化得到產物(6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(144mg, 收率: 73%)。ES-API:$[M/2+1]^+$=636.3。

【0331】 步驟十三：冰水浴條件下，向((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(43.0mg, 0.2714mmol)的四氫呋喃(5.0 mL)溶液中加入氫化鈉(22mg, 0.5428mmol)，室溫反應 0.5 小時。將(6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(145mg, 0.1357mmol)加入到上述反應體系中，室溫反應 1~2

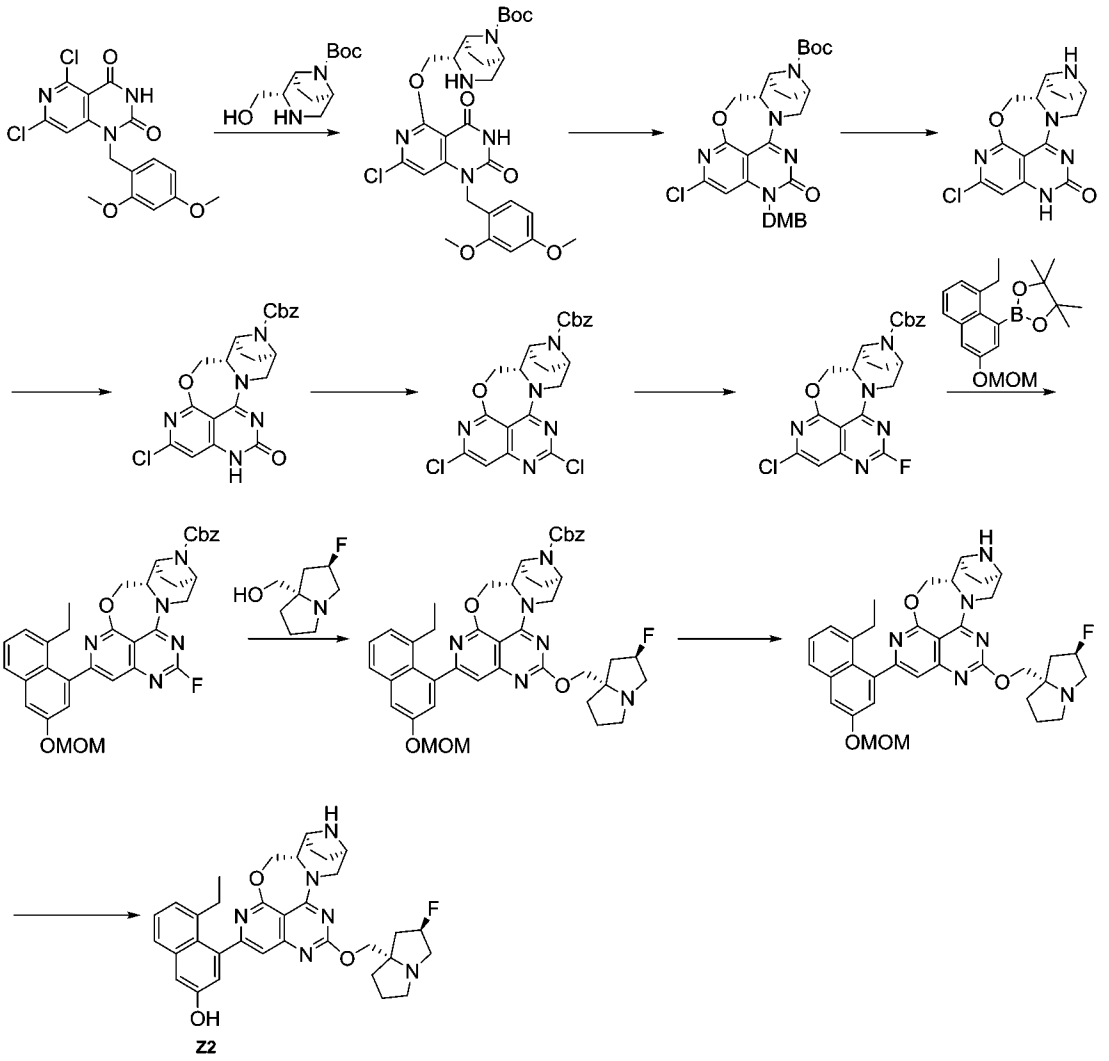
小時。反應完畢，向體系中加入冰水(50 mL)，二氯甲烷萃取(50 mLx2)，合併二氯甲烷相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓旋乾，粗品用快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0-10%)純化得到(6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7 aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪 -7a(5H)- 基) 甲 氧 基)-5a,6,7,8,9,10- 六 氫 -5H-4- 氧 雜 -3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(170mg, 粗品)。ES-API:$[M/2+1]^+$=775.3。

【0332】 步驟十四：向(6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7 aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(170mg, 粗品)的甲醇(10.0 mL)溶液中加入質量分數為 10%的鈀碳(500mg)，氫氣置換 4 次，氫氣氛下室溫反應 2 小時得到(6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7 aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯(162mg, 粗品)。ES-API:$[M/2+1]^+$=7641.3。

【0333】 步驟十五：將(6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7 aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯(162mg, 粗品)溶於乙腈(6.0 mL)中，冰浴下加入 4M鹽酸/二氧六環溶液(2.0 mL, 8.0mmol)，冰浴下反應 0.5 小時。反應完畢後，反應液濃縮至乾，加入二氯甲烷(20 mL)，冰水浴條件下

加入三乙胺(3.0 mL)。攪拌 10 分鐘，二氯甲烷(100 mLx1)和水(50 mLx1)萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓旋乾，粗品用製備 HPLC(甲酸法 1)得到 5-乙基-4-((6R,9S)-12-(((2R,7 aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-醇 (5-ethyl-4-((6R,9S)-12-(((2R,7 aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-2-ol) (Z1, 4.69mg, 3 步總收率: 5%, 甲酸鹽)。ES-API:$[M+1]^+$=597.3。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD)δ 8.48 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 -6.91 (m, 4H), 5.50 -5.31 (m, 1H), 5.11 -4.97 (m, 1H), 4.70 -4.30 (m, 4H), 4.20 -4.10 (m, 1H), 3.85 -3.73 (m, 2H), 3.65 -3.40 (m, 3H), 3.29 -3.14 (m, 2H), 2.56 -1.75 (m, 12H), 1.00 -0.85 (m, 3H).

【0334】 實施例 2 合成 5-乙基-4-((5aS,6S,9R)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-醇 (Z2)



【0335】 步驟一：室溫下向 250 mL 單口燒瓶中加入乾燥四氫呋喃(100 mL)，再加入(1S,2S,5R)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(358.0 mg, 1.480 mmol)，冰水浴冷卻到 0~5℃後加入氫化鈉(1.20 mg, 2.960 mmol)。氮氣保護下反應 10~20 分鐘後分批次加入 5,7-二氯-1-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(565.0mg, 1.480mmol)，0~5℃條件下再反應 20~30 分鐘。LC-MS 監測反應完畢，將反應液傾倒入冰水(300 mL)中，冰水浴條件下用 6M 的鹽酸水溶液調 pH 7~8，乙酸乙酯萃取(100 mLx2)，乙酸乙酯相合併後用飽和食鹽水洗(100 mLx1)。無水硫酸

鈉乾燥，過濾，旋乾得到叔丁基(1S,2S,5R)-2-(((7-氯-1-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氧雜-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(850 mg, 收率: 97%)。ES-API:$[M+H]^+$=588.3。

【0336】 步驟二：室溫下向 250 mL 單口燒瓶中加入乾燥 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)和叔丁基(1S,2S,5R)-2-(((7-氯-1-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氧雜-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(850 mg, 1.448 mmol)。最後加入 1-丙基磷酸酐(5.0 g, 7.856 mmol)，室溫反應 5 分鐘後再滴加入 1,8-二偶氮雜雙螺環[5.4.0]十一-7-烯(1.14 g, 7.488 mmol)。室溫反應 1~2 小時。反應完畢後，向冰水中(100 mL)緩慢滴加上述溶液，析出大量固體，過濾，濾餅減壓旋乾得到叔丁基(5aS,6S,9R)-2-氯-13-(3,4-二甲氧基苄基)-12-氧-5a,6,7,8,9,10,12,13-八氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(620 mg, 收率: 73%)。ES-API: $[M+H]^+$=570.3。

【0337】 步驟三：向三氟乙酸(5.0 mL)中加入叔丁基(5aS,6S,9R)-2-氯-13-(2,4-二甲氧基苄基)-12-氧-5a,6,7,8,9,10,12,13-八氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(420 mg, 0.7380 mmol)，55℃下攪拌 1 小時。反應完畢，減壓旋乾溶劑，得到(5aS,6S,9R)-2-氯-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-12(13H)-酮(500 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=320.1。

【0338】 步驟四：向(5aS,6S,9R)-2-氯-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-12(13H)-酮(350 mg, 1.094 mmol)的四氫呋喃(5.0 mL)和水(5.0 mL)的混合溶液中加入碳酸鈉(350 mg, 3.282 mmol)，體系用冰水浴冷卻，加入苯甲氧羰醯琥珀醯亞胺(354 mg, 1.422 mmol)，在室溫下反應 3 小時。反應完畢，向反應液中加入二氯甲烷(80 mL)，用飽和碳酸氫鈉水溶液(100mL)，飽和食鹽水(80 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-50%)得到(5aS,6S,9R)-2-氯-12-氧雜-5a,6,7,8,9,10,12,13-八氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(460 mg, 收率: 93%)。ES-API: $[M+H]^+$=454.1。

【0339】 步驟五：在 0℃下，向(5aS,6S,9R)-2-氯-12-氧雜-5a,6,7,8,9,10,12,13-八氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(460 mg, 1.013 mmol)的甲苯(3.0 mL)溶液中依次加入三氯氧磷(465 mg, 3.039 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(392.0 mg, 3.039 mmol)，125℃下反應 12 小時。反應完畢，冷卻到室溫，減壓旋乾溶劑得到(5aS,6S,9R)-2,12-二氯-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(520 mg,粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=472.2。

【0340】 步驟六：向(5aSs,6S,9R)-2,12-二氯-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(200 mg,0.4246 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(3.0 mL)溶液中

加入氟化鉀(500 mg,8.492 mmol)，氮氣保護下 120℃反應 4 小時。反應完畢後，冷卻到室溫，用乙酸乙酯萃取(50 mLx2)，乙酸乙酯相合併後用飽和食鹽水洗(50 mLx4)。乙酸乙酯相用無水硫酸鈉乾燥,過濾,旋乾後得到(5aS,6S,9R)-2-氯-12-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(130 mg,收率: 62%)。ES-API: $[M+H]^+$=456.1。

【0341】 步驟七：將(5aS,6S,9R)-2-氯-12-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(140 mg, 0.3076 mmol)溶於四氫呋喃/水(2 mL/0.5 mL)中，加入 2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(250 mg,0.7309 mmol)，磷酸鉀(250 mg,1.179 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(40.0 mg,0.05494 mmol)，置換氮氣 4 次後微波 80℃反應 1 小時。反應液冷卻到室溫，用乙酸乙酯(80 mL)和水(60 mL)萃取,有機相用無水硫酸鈉乾燥、過濾，濾液減壓旋乾，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-70%)純化得到(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(144 mg,收率:73%)。ES-API:$[M/2+1]^+$=636.3。

【0342】 步驟八：冰水浴條件下，向((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(43.0 mg，0.2714 mmol)的四氫呋喃(5.0 mL)溶液中加入氫化鈉(22 mg,0.5428 mmol)，室溫反應 0.5 小時。0.5 小時

後，將(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(145 mg,0.1357 mmol)加入到上述反應體系中，室溫反應 1~2 小時。反應完畢，向體系中加入冰水(50 mL)，用二氯甲烷萃取(50 mLx2)，合併二氯甲烷相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後用快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0-10%)純化得到(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a，6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(170 mg,粗品)。ES-API:$[M/2+1]^+$=775.3。

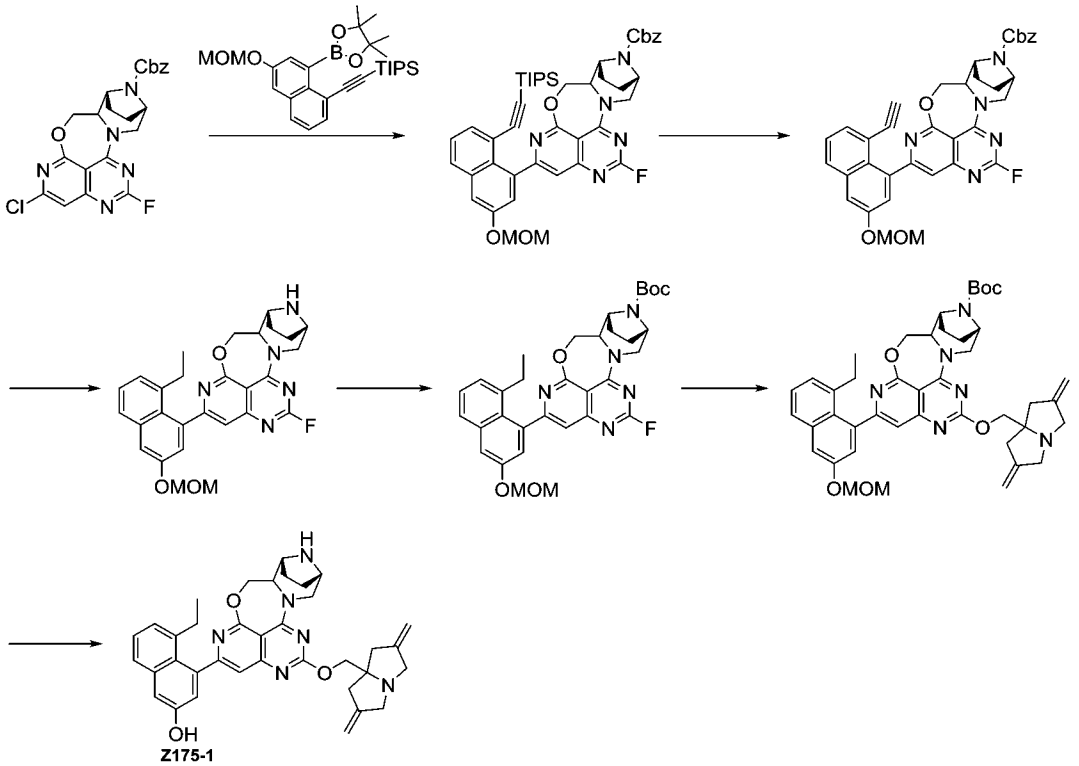
【0343】 步驟九：向(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(170 mg,粗品)的甲醇(10.0 mL)溶液中加入質量分數為 10%的鈀碳(500 mg)，置換氫氣 4 次，氫氣氛下室溫反應 2 小時，得到(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯(162 mg,粗品)。ES-API:$[M/2+1]^+$=7641.3。

【0344】 步驟十：將(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘

并[1,8-ab]庚烯(162 mg,粗品)溶於乙腈(6.0 mL)中，冰浴下加入 4M 鹽酸/二氧六環溶液(2.0 mL, 8.0 mmol)，冰浴下反應 0.5 小時。反應完畢後，反應液濃縮至乾後加入二氯甲烷(20 mL)，冰水浴條件下加入三乙胺(3.0 mL)。攪拌 10 分鐘後，加入二氯甲烷(100 mLx1)和水(50 mLx1)萃取。二氯甲烷相用無水硫酸鈉乾燥、過濾，濾液減壓旋乾，粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到 5-乙基-4-((5aS,6S,9R)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-醇 (5-ethyl-4-((5aS,6S,9R)-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-2-ol) (Z2，4.65 mg, 3 步收率: 2.73%)。ES-API:$[M+1]^+$=597.3。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD)δ 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.09 (m, 3H), 7.06 -6.90 (m, 1H), 5.43 -5.18 (m, 1H), 5.01 (dd, *J* = 31.4, 13.5 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.53 -4.38 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.16 -4.04 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.27 -3.17 (m, 4H), 3.01 (td, *J* = 9.6, 5.5 Hz, 1H), 2.55 -2.08 (m, 5H), 2.05 -1.71 (m, 7H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H).

【0345】 實施例 3 合成 4-((6R,9S)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙基

萘-2-醇(Z175-1)



【0346】 步驟一:將(6R,9S)-2-氯-12-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲氧萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(380.0 mg, 0.8351 mmol)溶於四氫呋喃/水(12.0 mL/2.0 mL)中，加入三異丙基((6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷(825.0 mg, 1.670 mmol),磷酸鉀(800 mg, 3.773 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(80.0 mg, 0.110 mmol)，置換氮氣 4 次後微波 80℃反應 1 小時。反應液冷卻到室溫，用乙酸乙酯(150 mL)和水(100 mL)萃取,有機相用無水硫酸鈉乾燥、過濾，濾液減壓旋乾，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-70%)純化得到(6R,9S)-12-氟-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘

并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(500 mg,收率：76%)。ES-API:$[M+1]^+$=788.3。

【0347】步驟二：向(6R,9S)-12-氟-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(500 mg,0.6345 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(20.0 mL)溶液中加入氟化銫(1.93 g,12.69 mmol),室溫攪拌 1 小時。反應結束後，反應液用乙酸乙酯(150 mL)和水(100 mL)萃取,有機相用無水硫酸鈉乾燥、過濾，濾液減壓旋乾，將粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-70%)純化得到(6R,9S)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(370 mg，收率：92%)。ES-API:$[M+1]^+$=631.3。

【0348】步驟三：向(6R,9S)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(370 mg,0.5863 mmol)的甲醇(20.0 mL)溶液中加入質量分數為 10%的鈀碳(500 mg)，置換氫氣 4 次並在氫氣氛下室溫反應 2 小時得到(6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯(200 mg, 收率:68%)。ES-API:$[M+1]^+$=502.3。

【0349】步驟四：向(6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-

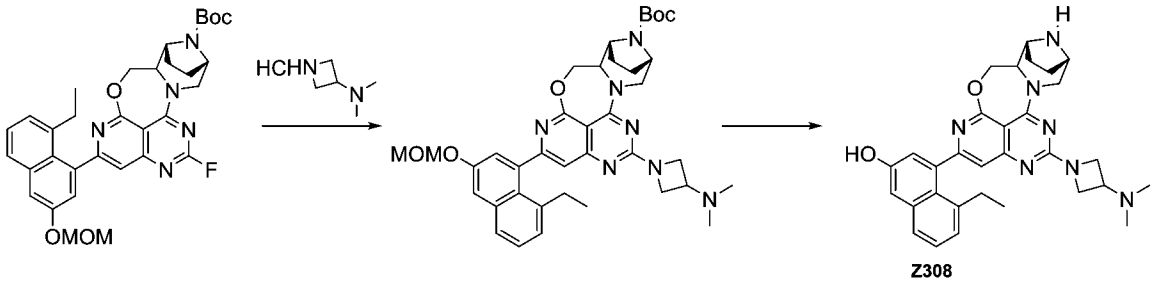
12-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯(200 mg,0.3984 mmol)的二氯甲烷(20.0 mL)溶液中依次加入三乙胺(2.0 mL,14.41 mmol)和二碳酸二叔丁酯(175 mg, 0.7968 mmol)，室溫攪拌 2 小時。反應結束後，反應液用乙酸乙酯(150 mL)和水(100 mL)萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥、過濾，濾液減壓旋乾，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-70%)純化得到叔丁基(6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(150 mg, 收率：62%)。ES-API:$[M+1]^+$=602.3。

【0350】 步驟五：冰水浴條件下，向(2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(28.0 mg,0.1661 mmol)的四氫呋喃(5.0 Ml)溶液中加入氫化鈉(13.28 mg,0.3322 mmol)，室溫反應 0.5 小時。0.5 小時後，將叔丁基(6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(50 mg,0.0830 mmol)加入到上述反應體系中，室溫反應 1~2 小時。反應完畢，向體系中加入冰水(50 mL)，用二氯甲烷萃取(50 mLx2)，合併二氯甲烷相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後用快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0-10%)純化得到叔丁基(6R,9S)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸

酯(110 mg,粗品)。ES-API:$[M+1]^+$=747.3。

【0351】 步驟六：將叔丁基(6R,9S)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(110 mg, 粗品)溶於乙腈(6.0 mL)中，冰浴下加入 4M 鹽酸/二氧六環溶液(2.0 mL, 8.0 mmol)，冰浴下反應 0.5 小時。反應完畢後，反應液濃縮至乾後加入二氯甲烷(20 mL)，冰水浴條件下加入三乙胺(3.0 mL)。攪拌 10 分鐘後加入二氯甲烷(100 mLx1)和水(5 0 mLx1)萃取。二氯甲烷相用無水硫酸鈉乾燥、過濾，濾液減壓旋乾得到粗品，用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到 4-((6R,9S)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并 [1,8-ab] 庚烯-2-基)-5-乙基萘-2-醇 (4-((6R,9S)-12-((2,6-dimethylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-ethylnaphthalen-2-ol) (Z175-1, 7.47 mg, 2 步收率: 14.9%)。ES-API:$[M+1]^+$=603.3。

【0352】 實施例 4 合成 4-((6R, 9S)-12-(3-(二甲氨基)氮雜環丁烷-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙基萘-2-醇(Z308)

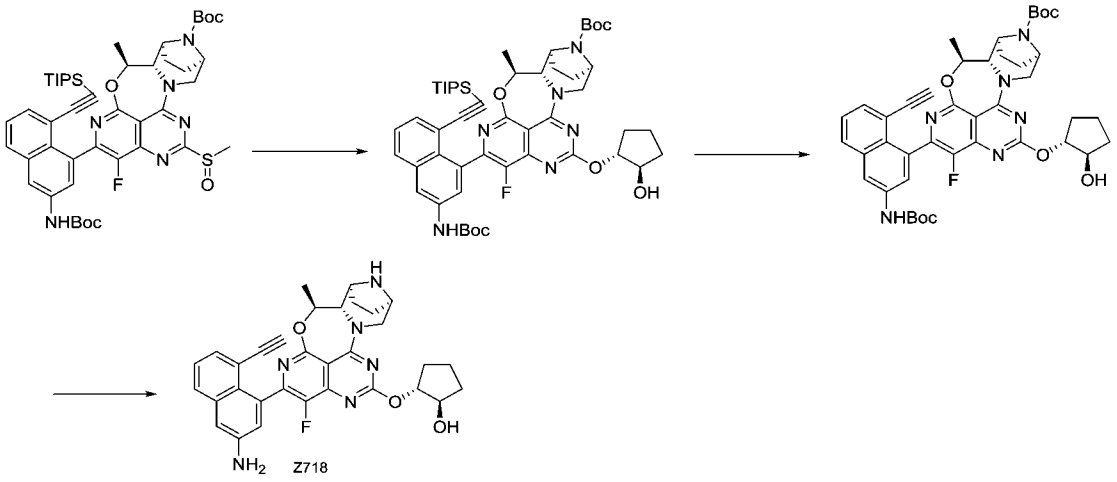


【0353】 步驟一: 冰水浴條件下，向 N,N-二甲基氮雜環丁烷-3-胺鹽酸鹽(45.0 mg，0.332 mmol)的二氧六環(5.0 mL)溶液中加入 N,N-二異丙基乙胺(430 mg, 3.322 mmol)，最後加入叔丁基(6R,9S)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲氧萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(100 mg, 0.1660 mmol)。110°C 反應 2 小時。2 小時後，向體系中加入冰水(50 mL)，用二氯甲烷萃取(50 mLx2)，合併二氯甲烷相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓旋乾，用快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷:0-10%)純化得到叔丁基(6R,9S)-12-(3-(二甲氨基)氮雜環丁烷-1-基)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(110 mg,收率: 97%)。ES-API:$[M+1]^+$=682.3。

【0354】 步驟二：將叔丁基(6R,9S)-12-(3-(二甲氨基)氮雜環丁烷-1-基)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(110 mg, 0.1612 mmol)溶於乙腈(6.0 mL)中，冰浴下加入 4M 鹽酸/二氧六環溶液(2.0 mL,8.0 mmol)，冰浴下反應 0.5 小時。反應完畢後，反應液濃縮至乾後加入二氯甲烷(20 mL)，冰水浴條件下

加入三乙胺(3.0 mL)。攪拌 10 分鐘後加入二氯甲烷(100 mL)和水(50 mL)萃取一次。將二氯甲烷相用無水硫酸鈉乾燥、過濾，濾液減壓旋乾得到粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到 4-((6R,9S)-12-(3-(二甲氨基)氮雜環丁烷-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙基萘-2-醇 (4-((6R,9S)-12-(3-(dimethylamino)azetidin-1-yl)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-ethylnaphthalen-2-ol) (Z308, 14.92 mg, 收率: 16.8%)。ES-API:$[M+1]^+$=538.3。

【0355】 實施例 5 合成反式-2-(((5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-氨基-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚-12-基)氧基)環戊烷-1-醇(Z718)



【0356】 步驟一：反式-環戊烷-1,2-二醇(46 mg, 0.45 mmol)溶於四氫呋喃(5 mL)，在 0℃下加入 60%氫化鈉(11 mg, 0.27 mmol)，反應在該溫度下攪拌 30 分鐘後滴加(5S, 5as, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰

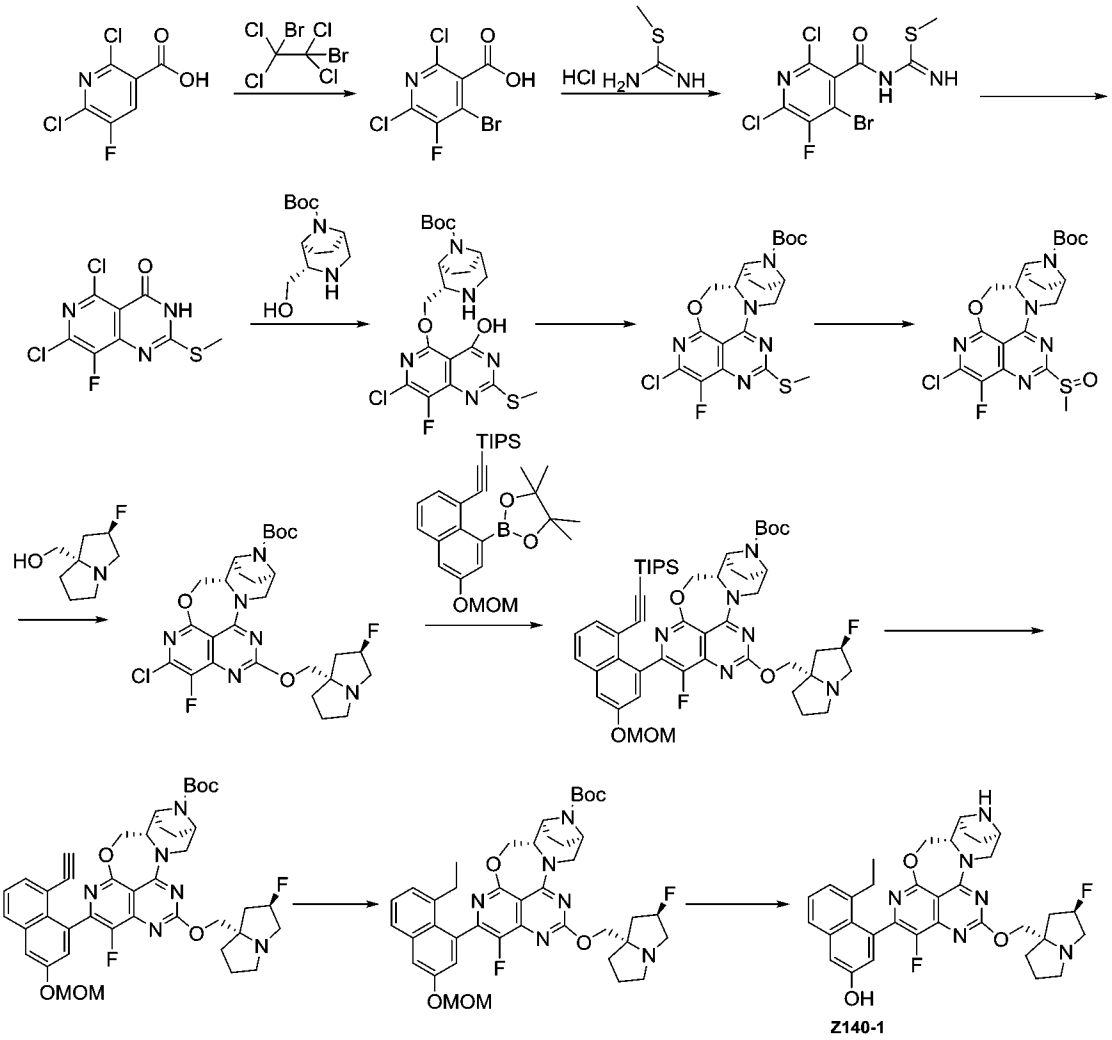
基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(80 mg, 0.092 mmol)的四氫呋喃溶液(2 mLl)，該溫度下攪拌反應 30 分鐘。反應液加入乙酸乙酯(40 mL)，依次用水(10 mL)，飽和食鹽水(15 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-30%)得到目標產物(5S,5 aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-(((反式-2-羥基環戊基)氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(50 mg, 收率 59.9%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=923.3。

【0357】 步驟二：(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-(((反式-2-羥基環戊基)氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(20 mg, 0.054 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)室溫下加入氟化銫(82 mg, 0.54 mmol)，反應在室溫下攪拌 30 分鐘。反應液加入乙酸乙酯(30 mL)，依次用水(5 mL)，稀食鹽水(10mLx3)，飽和食鹽水(10 mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到目標產物(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((反式-2-羥基環戊基)氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁

酯(40 mg, 收率 96.3%)，淡棕色固體。ES-API: $[M+H]^+$=767.2。

【0358】 步驟三：(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((反式-2-羥基環戊基)氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(40 mg, 0.018 mmol)溶於乙酸乙酯(1 mL)，0℃下加入 4M 氯化氫 1, 4-二氧六環(1.5 mL)，反應在室溫下攪拌 2 小時。反應液減壓濃縮。粗品用製備 HPLC(氨水法)得到目標產物反式-2-(((5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-氨基-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚-12-基)氧基)環戊烷-1-醇 ((1R,2R)-2-(((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-ethynylnaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-12-yl)oxy)cyclopentan-1-ol)(Z718, 6 mg, 收率 20.4%，白色固體)。ES-API: $[M+H]^+$= 567.2。

【0359】 實施例 6 合成 5-乙基-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-醇(Z140-1)



【0360】 步驟一：在-78℃條件下，向 2,6-二氯-5-氟煙酸(8.0g, 38.095mmol)的乾燥四氫呋喃(150 mL)溶液中滴加入甲基鋰(47.6 mL, 76.19mmol, 1.6M)，滴加完畢後在-20℃下攪拌 2 小時。再次將體系降至-78℃，在 30 分鐘內滴加完 1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷(12.405g, 38.095mmol)的四氫呋喃(30 mL)溶液，加畢，0℃下反應 1.5 小時。反應完畢，將反應液倒入冰水(500 mL)中，用氯仿(100 mLx1)洗，水相用鹽酸(3M)調 pH=3 左右，將水相減壓旋乾，粗品用柱層析純化[二氯甲烷:甲醇=100:0~90:10,(v/v)]得到 4-溴-2,6-二氯-5-氟煙酸(7.6g, 收率: 88%)。ES-API:$[M+H]^+$=287.9。

【0361】 步驟二：在室溫條件下，將 4-溴-2,6-二氯-5-氟煙酸(6.0g,

20.90mmol)溶於氯化亞碸(40.0 mL)，再將 16 滴 N,N-二甲基甲醯胺加入上述體系中，該反應體系在 100℃下攪拌反應 1 小時。減壓旋乾溶劑。在 0℃下將粗品加入到四氫呋喃(100 mL)和飽和碳酸氫鈉(100 mL)混合溶劑中，最後加入氨基甲亞氨基硫代甲酯(12.91g，68.607mmol)，在該溫度下攪拌反應 30 分鐘。然後用乙酸乙酯(200 mLl)萃取反應。有機層用鹽水洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到呈黃色固體狀的甲基(4-溴-2,6-二氯-5-氟煙醯基)氨基甲亞氨基硫代酸酯(2.23g，收率:29.8%)。ES-API:$[M+1]^+$=359.5。

【0362】 步驟三：在氮氣保護下，甲基(4-溴-2,6-二氯-5-氟煙醯基)氨基甲亞氨基硫代酸酯(880 mg，2.45 mmol)和 N，N-二異丙基乙胺(1.4mL，8.37mmol)在二氧六環(12 mL)中密封並加熱 100 ºC 反應 16 小時。將反應濃縮直至體積為～5mL。向殘餘物中加入水(15mL)和 2M 鹽酸水溶液(3mL)。形成沉澱後，過濾並用水(10mL)洗滌濾餅。濾餅減壓乾燥得到黃色固體的 5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(350mg, 收率:51%)。ES-API:$[M+H]^+$=280.0。

【0363】 步驟四：在 0 ºC 下向氫化鈉(427.29 mg, 10.682 mmol)的四氫呋喃(20 mL)懸浮液中加入叔丁基(1S,2S,5R)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(813.53 mg, 3.357 mmol)並在該溫度下攪拌 10 分鐘。加入 5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(854mg, 3.052 mmol)並在 60 ºC 下加熱攪拌 1 h。完全反應後用水淬滅並用二氯甲烷/甲醇(10:1, 25 mLx3)萃取。有機層

用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮得到叔丁基(1S,2S,5R)-2-(((7-氯-8-氟-4-羥基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(1451mg，2.992 mmol，收率：98.02%)，為黃色固體。ES-API:$[M+H]^+$=486.1。

【0364】 步驟五：向叔丁基(1S,2S,5R)-2-(((7-氯-8-氟-4-羥基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(1451mg，2.992mmol)和 N，N-二異丙基乙胺(4.957mL，29.916mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中加入丙基磷酸酐(50% in 乙酸乙酯)(11422.33 mg, 17.949 mmol)並在室溫下攪拌 3 小時。用水淬滅並用二氯甲烷萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得固體懸浮在乙腈中並在室溫攪拌 10 分鐘。過濾並收集濾餅，得到叔丁基(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(623 mg, 收率：45.0%)，為白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=468.1。

【0365】 步驟六：在 0°C 下，向叔丁基(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(540 mg, 1.153mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(322.61 mg, 1.589 mmol)。室溫攪拌 1 小時。用飽和亞硫酸鈉淬滅並用二氯甲烷(100mLx2)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥並濃縮得到粗品，通過快速矽膠柱(0-10% 甲醇/二氯甲烷)純化得到(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-

亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(452 mg,收率:81.0%),白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=484.1。

【0366】 步驟七:0℃下,向氫化鈉(45.07 mg, 1.878 mmol)的四氫呋喃溶液中加入((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(239.16 mg, 1.502 mmol)。室溫攪拌反應 10 分鐘。冷卻至 0℃,加入(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(363.5 mg, 0.751 mmol)四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 1 小時。用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水洗,無水硫酸鈉乾燥,過濾,濃縮。粗品經快速柱層析(0-5% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基(5aR,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(134mg, 收率 30.85%),黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=579.2。

【0367】 步驟八:向叔丁基(5aR,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(134.0mg,0.233mmol)和三異丙基((6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷(230.0mg,0.466mmol)的二氧六環(6 mL)和水(1.5 mL)中加入磷酸鉀(147.55 mg, 0.695mmol),甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨

基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(1.95mg, 0.003mmol)，N_2 鼓泡並在 80℃下微波反應 40 分鐘。反應完畢，乙酸乙酯(30 mLx2)和飽和食鹽水(30 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經快速矽膠柱(0-4% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(164mg,收率: 77.33%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=911.5。

【0368】 步驟九：向叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(165mg, 0.181 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(3.0mL)溶液中加入氟化銫(127.55 mg, 0.840 mmol)，室溫下攪拌反應 0.5 小時。反應完畢。用水淬滅，乙酸乙酯萃取。有機相飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾、濃縮得到叔丁基(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(150mg, 粗品)，黃色油。ES-API: $[M+H]^+$=755.3。

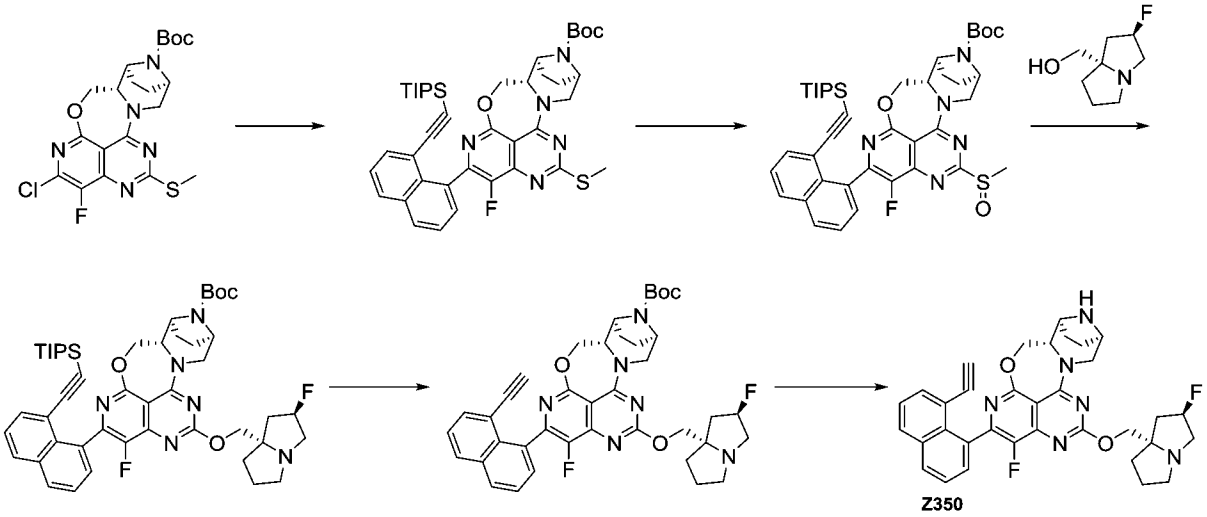
【0369】 步驟十：向叔丁基(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲

氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(100mg, 0.1324mmol)的甲醇(5.0Ml)溶液中加入鈀碳(75.0 mg, 0.061 mmol)，置換氫氣並在氫氣氛下室溫反應 1 小時。過濾，濃縮。粗品經快速矽膠柱(0-3% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(70mg, 收率:70%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=759.4。

【0370】 步驟十一：叔丁基(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80mg, 0.105 mmol)和乙腈(2.0mL)和 4M 鹽酸/二氧六環溶液(0.500mL, 2.000mmol)反應液在 0 ºC 下反應 1 小時。濃縮，粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到 5-乙基-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-醇(5-ethyl-4-((5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-2-ol)

(Z140-1, 9.65 mg, 收率:14.9%),黃色固體。ES-API:$[M+1]^+$=615.3。

【0371】 實施例 7 合成(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯(Z350)



【0372】 步驟一:向叔丁基(1S,2S,5R)-2-(((7-氯-8-氟-(2-甲硫基)-4-氧雜-3,4-二氫吡啶[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(150.0mg, 0.321mmol)和三異丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷(220.0mg, 0.506mmol)的二氧六環(6 mL)和水(1.5 mL)中加入磷酸鉀(300 mg, 1.415mmol),甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(100mg, 0.137mmol),氮氣鼓泡並在 80℃下微波反應 40 分鐘。反應完畢,乙酸乙酯(30 mLx2)和飽和食鹽水(30 mL)萃取。合併乙酸乙酯相,無水硫酸鈉乾燥,過濾,濾液減壓濃縮。粗品經柱層析(甲醇/二氯甲烷=0-4%)純化得到叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-12-(甲硫基)-2-(8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)

萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(272mg, 粗品)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=800.4。

【0373】 步驟二：在 0°C 下，向叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-12-(甲硫基)-2-(8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(272mg, 粗品)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(67.12 mg, 0.389mmol)。室溫攪拌 1 小時。用飽和亞硫酸鈉淬滅並用二氯甲烷(100mLx2)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥並濃縮，得到粗品通過矽膠柱層析(甲醇/二氯甲烷=0-10%)純化得到叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-12-(甲基亞磺醯基)-2-(8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(230 mg, 2 步總收率: 93.8%)，白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=756.3。

【0374】 步驟三：0℃下，向含有((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(100.0mg, 0.628mmol)的四氫呋喃(10.0 mL)溶液中加入氫化鈉(50.0mg, 1.25mmol)，該溫度下攪拌 10 分鐘後，再加入叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-12-(甲基亞磺醯基)-2-(8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(230.0mg, 0.304mmol)四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 1 小時。用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽

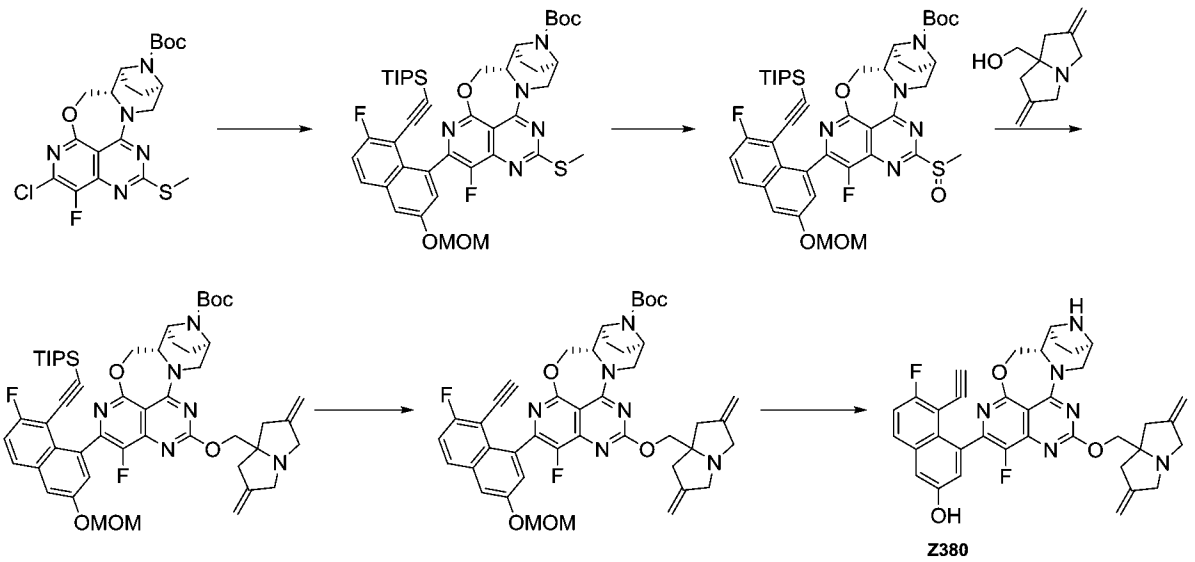
和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析(甲醇/二氯甲烷=0-5%)純化得到(5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(260mg, 粗品)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=851.5。

【0375】 步驟四：向(5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(260mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)溶液中加入氟化銫(1000mg, 6.583mmol)。室溫下攪拌反應 0.5 小時。反應完畢。用水淬滅反應，乙酸乙酯萃取。有機相飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(120mg, 2 步總收率: 57%)，黃色油。ES-API: $[M+H]^+$=695.3。

【0376】 步驟五：(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(120mg, 0.173mmol)和乙腈(5.0 mL)和 4M 鹽酸/二氧六環溶液(2.0mL, 8.000mmol)反應液在 0 °C 下反應 1 小時。濃

縮，粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯((5aS,6S,9R)-2-(8-ethynylnaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z350, 34mg, 收率: 33%)，黃色固體。ES-API:$[M+1]^+$=595.3。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD)δ 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 7.8, 3.6 Hz, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 13.6, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.67 -7.47 (m, 3H), 5.30 (d, *J* = 54.1 Hz, 1H), 5.05 (ddd, *J* = 13.5, 6.6, 2.2 Hz, 1H), 4.59 (ddd, *J* = 13.2, 8.9, 2.0 Hz, 1H), 4.44 (ddd, *J* = 13.2, 7.4, 5.9 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.27 -3.16 (m, 4H), 3.02 (td, *J* = 9.8, 5.9 Hz, 1H), 2.29 -2.21 (m, 1H), 2.16 -2.10 (m, 1H), 1.99 (dq, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 2H), 1.95 -1.75 (m, 5H)。

【0377】 實施例 8 合成 4-((5aS,6S,9R)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(Z380)



【0378】 步驟一：向叔丁基(1S,2S,5R)-2-(((7-氯-8-氟-(2-甲硫基)-4-氧雜-3,4-二氫吡啶[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(100mg, 0.214mmol)和((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(200.0mg, 0.390mmol)的四氫呋喃(6 mL)和水(1.5 mL)中加入磷酸鉀(200mg, 0.943mmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(50mg, 0.069mmol)，氮氣鼓泡並在80℃下微波反應 40 分鐘。反應完畢，乙酸乙酯(30 mLx2)和飽和食鹽水(30 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用矽膠柱層析(甲醇/二氯甲烷=0-4%)純化得到叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(210mg, 粗品)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=818.3。

【0379】 步驟二：在 0°C 下，向叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-

(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(210mg, 粗品)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入 間氯過氧苯甲酸(55mg, 0.320mmol)。室溫攪拌 1 小時。用飽和亞硫酸鈉淬滅並用二氯甲烷(100mLx2)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥並濃縮，得到粗品通過矽膠柱層析(甲醇/二氯甲烷=0-10%)純化得到叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(210mg, 粗品)，白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=834.4。

【0380】 步驟三：0℃下，向含有(2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(65.0mg, 0.393mmol)的四氫呋喃(10.0Ml)溶液中加入氫化鈉(50.0mg, 1.25mmol)，該溫度下攪拌 10 分鐘後，再加入叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(160.0mg, 0.192mmol)四氫呋喃溶液(5 Ml)。0℃下攪拌反應 1 小時。用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析(0-5% 甲醇/二氯甲烷)純化得到(5aS,6S,9R)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧

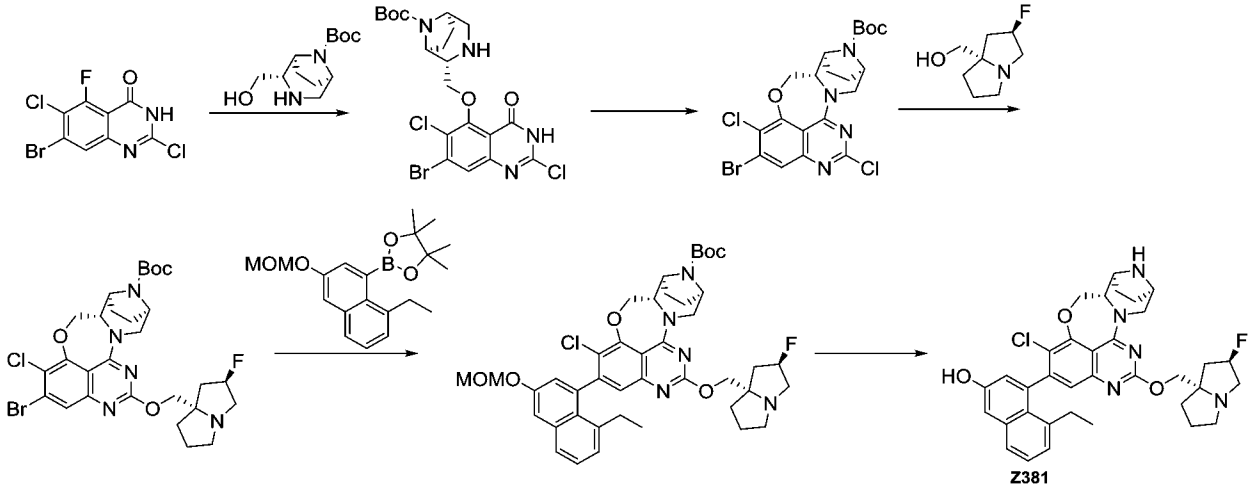
基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(211mg, 粗品)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=935.5。

【0381】 步驟四：向(5aS,6S,9R)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(211mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(5.0Ml)溶液中加入氟化銫(1000mg, 6.583mmol)。室溫下攪拌反應 0.5 小時。反應完畢，用水淬滅反應，乙酸乙酯萃取。有機相飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到(5aS,6S,9R)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(200mg, 粗品)，黃色油。ES-API: $[M+H]^+$=773.3。

【0382】 步驟五：(5aS,6S,9R)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(200mg, 粗品)和乙腈(5.0mL)和 4M 鹽酸/二氧六環溶液(2.0mL, 8.000mmol)反應液在 0°C 下反應 1 小時。濃縮，粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到 4-((5aS,6S,9R)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧

基)-1-氟-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(4-((5aS,6S,9R)-12-((2,6-dimethylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-ethynyl-6-fluoronaphthalen-2-ol) (Z380, 8.95mg, 5 步總收率: 5.23%)，黃色固體。ES-API:$[M+1]^+$=635.3。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.86 -7.78 (m, 1H), 7.37 -7.27 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 35.4, 2.5 Hz, 1H), 5.23 -4.95 (m, 5H), 4.69 -4.01 (m, 5H), 3.86 -3.46 (m, 5H), 3.35 (s, 2H), 3.21 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 16.5 Hz, 2H), 2.58 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 2.08 -1.65 (m, 5H)。

【0383】 實施例 9 合成 4-((5aS,6S,9R)-3-氯-13-((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-6,9-表氨基氮雜[2',1':3,4][1,4]氧氮雜[5,6,7-脫]喹唑啉-2-基)-5-乙基萘-2-醇 (Z381)



【0384】 步驟一：在 0 °C 下向鈉氫(60% 分散在油中)(32 mg, 0.81

mmol)的四氫呋喃(10 mL)懸浮液中加入(1S,2S,5R)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(131 mg, 0.54 mmol)並在該溫度下攪拌 10 分鐘。加入 7-溴-2,6-二氯-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮(170 mg, 0.54 mmol)並在 60°C 下加熱攪拌 1 小時。完全反應後用水淬滅反應並用二氯甲烷/甲醇(10:1, 25 mLx 3)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥，旋乾，得到叔丁基(1S,2S,5R)-2-(((7-溴-2,6-二氯-4-氧-3,4-二氫喹唑啉-5-基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(150 mg, 收率: 51.0 %)。ES-API:$[M+H]^+$=533.2。

【0385】 步驟二：向叔丁基(1S,2S,5R)-2-(((7-溴-2,6-二氯-4-氧-3,4-二氫喹唑啉-5-基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(110 mg, 0.21 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(80 mg, 0.62 mmol)的超乾二氯甲烷(10mL)溶液中加入 1H-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸鹽(86 mg, 0.42 mmol)並在室溫下攪拌 16 個小時。用水淬滅反應並用二氯甲烷(25 mLx 3)萃取，飽和食鹽水(10 mL)洗。有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。得到的粗品用反相製備製備HPLC(三氟乙酸法)得叔丁基(5aS,6S,9R)-2-溴-3,13-二氯-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-6,9-表氨基氮雜[2',1':3,4][1,4]氧氮雜[5,6,7-脫]喹唑啉-15-羧酸鹽(64 mg, 收率: 60.3 %)。ES-API:$[M+H]^+$=515.1。

【0386】 步驟三：向叔丁基(5aS,6S,9R)-2-溴-3,13-二氯-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-6,9-表氨基氮雜[2',1':3,4][1,4]氧氮雜[5,6,7-脫]喹唑啉-15-羧酸鹽(45 mg, 0.09mmol)的超乾 N,N-二甲基甲醯胺

(10 mL)溶液中加入((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(29 mg, 0.18 mmol)，氟化鉀(51 mg, 0.9 mmol)和 4A 分子篩。氮氣保護下，120ºC 攪拌 16 小時。反應結束後用水淬滅並用二氯甲烷(25 mLx 3)萃取，飽和食鹽水(10 mL)洗。有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。得到粗品用製備 HPLC(三氟乙酸法)得叔丁基(5aS,6S,9R)-2-溴-3-氯-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-6,9-表氨基氮雜[2',1':3,4][1,4]氧氮雜[5,6,7-脫]喹唑啉-15-羧酸鹽(22 mg, 收率: 38.4%)。ES-API:$[M+H]^+$= 638.2。

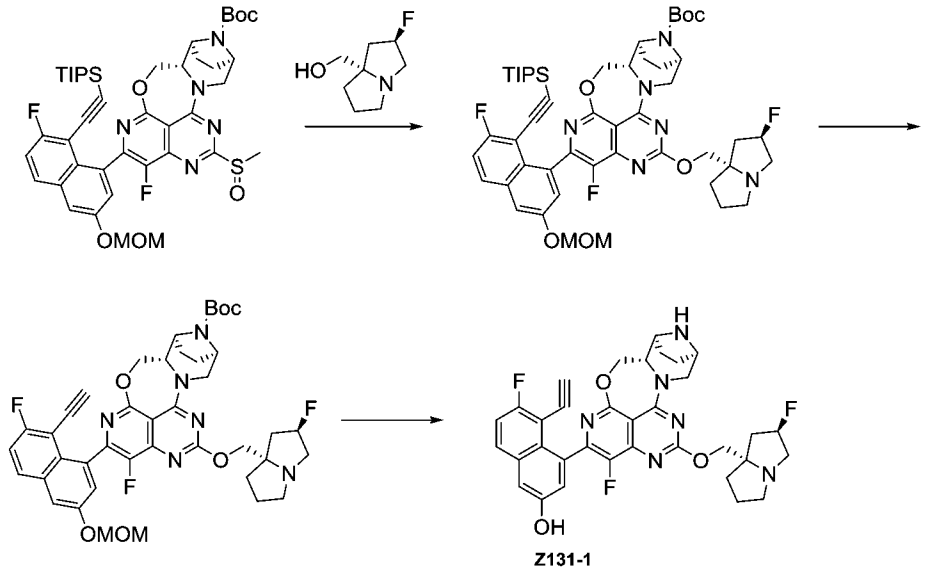
【0387】 步驟四：叔丁基(5aS,6S,9R)-2-溴-3-氯-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-6,9-表氨基氮雜[2',1':3,4][1,4]氧氮雜[5,6,7-脫]喹唑啉-15-羧酸鹽(22 mg, 0.03 mmol)和 2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(17 mg, 0.05 mmol)的四氫呋喃(6 mL)和水(1.0 mL)中加入磷酸鉀(21 mg, 0.1mmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(15 mg)，氮氣保護下，在 60℃下反應 2 小時。反應完畢，乙酸乙酯(30 mLx2)和飽和食鹽水(10 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。得到粗品用薄層層析純化(甲醇/二氯甲烷=1:15)得到叔丁基(5aS,6S,9R)-3-氯-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-6,9-表氨基氮雜 [2',1':3,4][1,4]氧氮雜 [5,6,7-脫]喹唑啉-

15-羧酸鹽(10 mg, 收率: 43%)。ES-API: $[M+H]^+$=774.1。

【0388】 步驟五：叔丁基(5aS,6S,9R)-3-氯-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-13-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-6,9-表氨基氮雜 [2',1':3,4][1,4]氧氮雜[5,6,7-脫]喹唑啉-15-羧酸鹽(10 mg, 0.013 mmol)和乙腈(2.0 mL)和4M 鹽酸/二氧六環溶液(0.5 mL, 2.000 mmol)反應液在 0 °C 下反應 1 小時。反應液濃縮，得到的粗品用製備 HPLC(甲酸法 1)得到 4-((5aS,6S,9R)-3-氯-13-((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-6,9-表氨基氮雜[2',1':3,4][1,4]氧氮雜[5,6,7-脫]喹唑啉-2-基)-5-乙基萘-2-醇(4-((5aS,6S,9R)-3-chloro-13-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino [5,6,7-de]quinazolin-2-yl)-5-ethylnaphthalen-2-ol) (Z381, 5.0 mg, 收率: 61.1%, 甲酸鹽)，黃色固體。ES-API:$[M+1]^+$=630.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ 8.51 (s, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 -7.27 (m, 1H), 7.24 -7.07 (m, 2H), 6.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 12.2, 2.6 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 29.8, 11.5 Hz, 3H), 4.66 -4.44 (m, 1H), 4.24 -4.08 (m, 1H), 3.92 -3.57 (m, 5H), 3.29 -3.22 (m, 2H), 2.63 -2.31 (m, 5H), 2.27 -2.13 (m, 2H), 1.99 (dd, J = 30.6, 18.8 Hz, 5H), 0.91 (dt, J = 14.5, 7.4 Hz, 3H).

【0389】 實施例 10 合成 5-乙炔基-6-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-

六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-醇(Z131-1)



【0390】 步驟一：0℃下，向含有((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(100.0mg, 0.628mmol)的四氫呋喃(10.0mL)溶液中加入氫化鈉(50.0mg, 1.25mmol)，該溫度下攪拌 10 分鐘後，再加入叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(甲基亞磺醯基)-5a ,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(210.0mg, 0.252mmol)四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 1 小時。用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析(0-5% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚

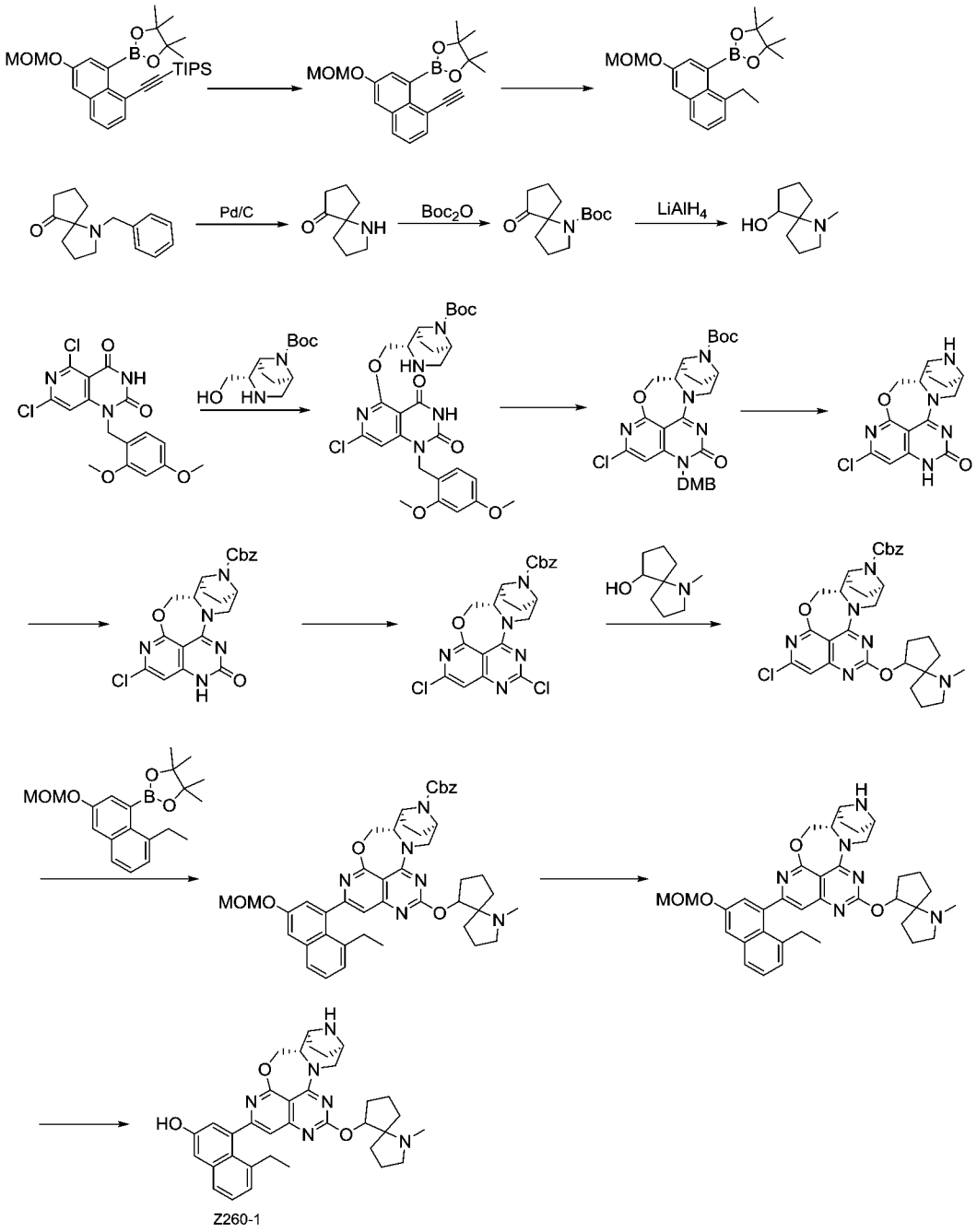
烯-14-羧酸酯(170.0mg, 收率: 72.6%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=929.3。

【0391】 步驟二：向叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(170mg, 0.183mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5.0mL)溶液中加入氟化銫(1000mg, 6.583mmol)。室溫下攪拌反應 0.5 小時。反應完畢。用水淬滅反應，乙酸乙酯萃取。有機相飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(200mg, 粗品)，黃色油。ES-API: $[M+H]^+$=773.3。

【0392】 步驟三：(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(200mg, 粗品)和乙腈(10.0mL)和 4M 鹽酸/二氧六環溶液(2.0mL, 8.000mmol)反應液在 0 °C 下反應 1 小時。濃縮，粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到 5-乙炔基-6-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-

五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-醇(5-ethynyl-6-fluoro-4-((5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-2-ol) (Z131-1, 8.95mg, 2 步總收率: 7.8%)，黃色固體。ES-API:$[M+1]^+$=629.3。

【0393】 實施例 11 合成 5-乙基-4-((5aS,6S,9R)-12-((1-甲基-1-氮雜螺環[4.4]壬烷-6-基)氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜[6,9]亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-醇 (Z260-1)



【0394】 步驟一：向三異丙基((6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷(500mg, 1.012mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5.0mL)溶液中加入氟化銫(3.0g, 20.24mmol)，室溫反應 2 小時。反應完畢後，用乙酸乙酯萃取(100mLx2)，乙酸乙酯相合併後用飽和食鹽水洗(100mLx3)。乙酸乙酯相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾後得到 2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-

4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(558mg, 粗品)。ES-API:$[M+H]^+$=339.3。

【0395】步驟二：向 2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(558mg, 粗品)的甲醇(10.0mL)溶液中加入質量分數為 10%的鈀碳，氫氣置換 4 次並在氫氣保護下室溫反應 2 小時。反應完畢後，過濾，減壓旋乾溶劑得到 2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(284mg, 2 步總收率: 82%)。ES-API:$[M+1]^+$=343.3。

【0396】步驟三：將 1-苄基-1-氮雜螺環[4.4]壬-6-酮(1.5 g, 6.5 mmol)溶於甲醇(10 mL)，加入鈀碳催化劑(150m g)，置換氫氣 3 次常溫反應 4 小時，過濾，甲醇洗滌，濃縮得 1-氮雜螺環[4.4]壬-6-酮(800mg, 收率: 88.5%)。ES-API:$[M+H]^+$=140.1。

【0397】步驟四：將 1-氮雜螺環[4.4]壬-6-酮(800mg, 5.7mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)，常溫下加入三乙胺(0.86mg, 8.5 mmol)和二碳酸二叔丁脂(1.8g, 8.5mmol)，室溫攪拌 8 小時。LCMS 監測反應完全，加入水(10mL)，乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，得到粗品經矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/石油醚=0~80%)得 6-氧代-1-氮雜螺環[4.4]壬烷-1-羧酸叔丁酯(900mg, 收率：66%)。ES-API:$[M+H]^+$=240.1。

【0398】步驟五：6-氧代-1-氮雜螺環[4.4]壬烷-1-羧酸叔丁酯(900mg, 3.7mmol)溶於乾燥四氫呋喃(10 mL)，冰浴下加入氫化鋰鋁(11mL, 11mmol, 1M 四氫呋喃)，60°C 攪拌 2 小時。加入水(10mL)，

乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得 1-甲基-1-氮雜螺環[4.4]壬-6-醇(450mg)，直接用於下一步。ES-API:$[M+Na]^+$=156.1。

【0399】 步驟六：在 0 °C 下向(1S,2S,5R)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(242 mg, 1.0 mmol)的四氫呋喃(10 mL)溶液中加入氫化鈉(80 mg, 2. 0 mmol)。氮氣保護下反應 10~20 分鐘後，分批次加入 5,7-二氯-1-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(381 mg, 1.0 mmol)，0~5 ℃條件下再反應 20~30 分鐘。LCMS 監測反應完畢，將反應液傾倒入約冰水(300 mL)中，冰水浴條件下用 6M 的鹽酸水溶液調 pH 至 7~8，用乙酸乙酯萃取(100 mLx2)，有機相合併後用飽和食鹽水(100 mLx1)洗。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾得到目標化合物(1S,2S,5R)-2-(((7-氯-1-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氧雜-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(560 mg, 收率: 87%)。ES-API: $[M+H]^+$=588.2。

【0400】 步驟七：室溫下向 250mL 單口燒瓶中加入乾燥 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)和(1S,2S,5R)-2-(((7-氯-1-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氧雜-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(510 mg, 0.87 mmol)。最後加入卡特縮合劑(1.9 g, 4.35 mmol)，室溫反應 5 分鐘後，再滴加 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(661 mg, 4.35 mmol)。室溫反應 1~2 小時。反應完畢後，向冰水(100 mL)中緩慢滴加上述溶液，析出大量固體，過濾，濾餅減壓旋乾後經柱層析純化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)

得到(5aS,6S,9R)-2-氯-13-(2,4-二甲氧基苄基)-12-氧-5a,6,7,8,9,10,12,13-八氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(300 mg, 收率: 61%)。ES-API: $[M+H]^+$=568.2。

【0401】 步驟八：向三氟乙酸(5 mL)中加入(5aS,6S,9R)-2-氯-13-(2,4-二甲氧基苄基)-12-氧-5a,6,7,8,9,10,12,13-八氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(300 mg, 0.53 mmol)，55℃下攪拌 1 小時。反應完畢，減壓旋乾溶劑，得到化合物(5aS,6S,9R)-2-氯-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-12(13H)-酮(500 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=320.1。

【0402】 步驟九：向(5aS,6S,9R)-2-氯-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-12(13H)-酮(500 mg, 粗品)的四氫呋喃(5.0 mL)和水(5.0 mL)的混合溶液中加入碳酸鈉(168 mg, 1.59 mmol)，體系用冰水浴冷卻，加入苯甲氧羰醯琥珀醯亞胺(171 mg, 0.68 mmol)，在室溫下反應 3 小時。反應完畢，向反應液中加入二氯甲烷(80 mL)，用飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)洗滌，飽和食鹽水(80 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥後濃縮，得到粗品用矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/石油醚：0-50%)得到目標產物(5aS,6S,9R)-2-氯-12-氧雜-5a,6,7,8,9,10,12,13-八氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(396 mg, 收率: 93%)。ES-API: $[M+H]^+$=454.1。

【0403】 步驟十：在 0℃下，向(5aS,6S,9R)-2-氯-12-氧雜-5a,6,7,8,9,10,12,13-八氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(390 mg, 0.8 mmol)的甲苯(5.0 mL)溶液中依次加入三氯氧磷(365 mg, 2.4 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(310 mg, 2.4 mmol)，在 105℃下反應 12 小時。反應完畢，冷卻到室溫，減壓旋乾溶劑後粗品經製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到(5aS,6S,9R)-2,12-二氯-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(70 mg, 收率:17%)。ES-API: $[M+H]^+$=472.1。

【0404】 步驟十一：向(5aS,6S,9R)-2,12-二氯-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(50 mg, 0.1 mmol)的二甲亞碸(3.0 mL)溶液中加入氟化鉀(29 mg, 0.5 mmol)，N,N-二異丙基乙二胺(39 mg, 0.3 mmol)，1-甲基-1-氮雜螺環[4.4]壬-6-醇(31 mg, 0.2 mmol)和 4A 分子篩，氮氣保護下 110℃反應 4 小時。反應完畢後，冷卻到室溫，用乙酸乙酯萃取(50mLx2)，乙酸乙酯相合併後用飽和食鹽水洗(50mLx4)。乙酸乙酯相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾後粗品經矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯=2:1)純化得到(5aS,6S,9R)-2-氯-12-((1-甲基-1-氮雜螺環[4.4]壬烷-6-基)氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(28 mg, 收率: 44%)。ES-API: $[M+H]^+$=591.2。

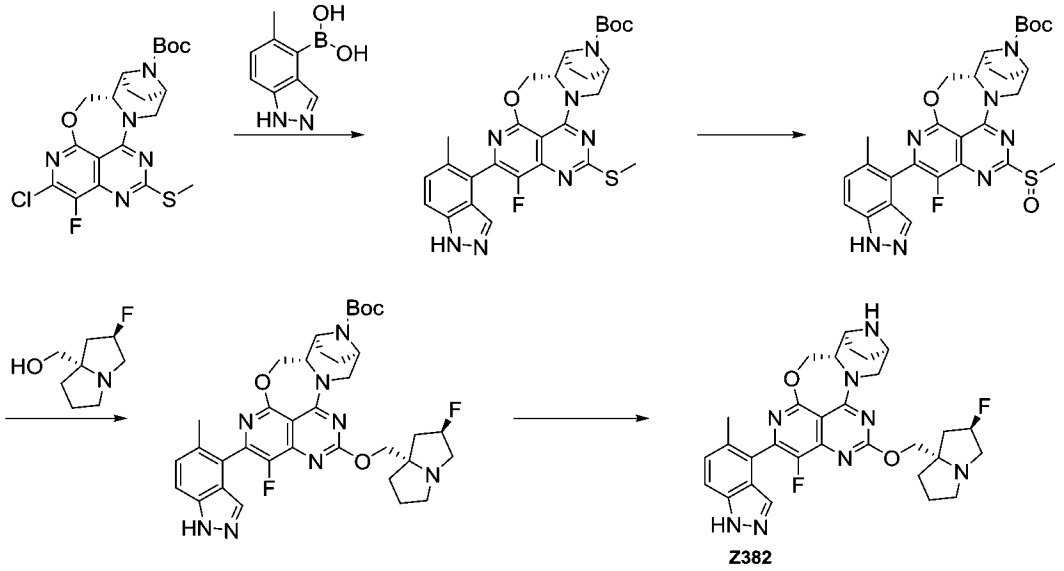
【0405】 步驟十二：將(5aS,6S,9R)-2-氯-12-((1-甲基-1-氮雜螺環

[4.4]壬烷-6-基)氧基)-5a，6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(28 mg, 0.047 mmol)溶於四氫呋喃/水(2 mL/0.5 mL)中，加入2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(24 mg, 0.07 mmol)，磷酸鉀(30 mg, 0.14 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(10 mg, 0.014mmol)，氮氣置換4次後60℃反應1小時。反應液冷卻到室溫，用乙酸乙酯(80mL)和水(60mL)萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓旋乾，得到粗品用矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/石油醚：0-70%)得到(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-((1-甲基-1-氮雜螺[4.4]壬-6-基)氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(26 mg, 收率: 73%)。ES-API: $[M+H]^+$=771.4。

【0406】步驟十三：向(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-((1-甲基-1-氮雜螺[4.4]壬-6-基)氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸苄酯(26 mg, 0.034 mmol)的甲醇(10.0 mL)溶液中加入質量分數為10%的鈀碳(50 mg)，氫氣置換4次並在氫氣氛下室溫反應2小時。過濾得到粗品目標化合物(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-((1-甲基-1-氮雜螺環[4.4]壬-6-基)氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(17 mg, 收率: 80%)。ES-API: $[M+H]^+$=637.3。

【0407】 步驟十四：將(5aS,6S,9R)-2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-12-((1-甲基-1-氮雜螺環[4.4]壬-6-基)氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(17 mg, 0.027 mmol)溶於乙腈(6.0 mL)中，冰浴下加入 4M 鹽酸/二氧六環溶液(1.0 mL, 4.0 mmol)，冰浴下反應 0.5 小時。反應完畢後，反應液濃縮至乾後加入二氯甲烷(20 mL)，冰水浴條件下加入三乙胺(3.0mL)。攪拌 10 分鐘後加入二氯甲烷(100 mLx1)和水(50 mLx1)萃取。二氯甲烷相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓旋乾，得到粗品用製備 HPLC(甲酸法 1)得到 5-乙基-4-((5aS,6S,9R)-12-((1-甲基-1-氮雜螺環[4.4]壬烷-6-基)氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜[6,9]亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-醇(5-ethyl-4-((5aS,6S,9R)-12-((1-methyl-1-azaspiro[4.4]nonan-6-yl)oxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-2-ol) (Z260-1, 1.6 mg, 收率: 10%, 甲酸鹽)。ES-API: $[M+H]^+$=593.3。

【0408】 實施例 12 合成(5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯(Z382)



【0409】 步驟一：向叔丁基(1S,2S,5R)-2-(((7-氯-8-氟-(2-甲硫基)-4-氧雜-3,4-二氫吡啶[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(200mg, 0.427mmol)和(5-甲基-1H-吲唑-4-基)硼酸(230.0mg, 1.307mmol)的四氫呋喃(10.0mL)和水(2.0mL)中加入碳酸銫(560mg, 1.719mmol)，四三苯基膦鈀(100mg,0.87mmol)，氮氣鼓泡並在 115℃下加熱反應 6 小時。反應完畢，乙酸乙酯(30 mLx2)和飽和食鹽水(30 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析(甲醇/二氯甲烷=0-4%)純化得到叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(400mg, 粗品)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=564.4。

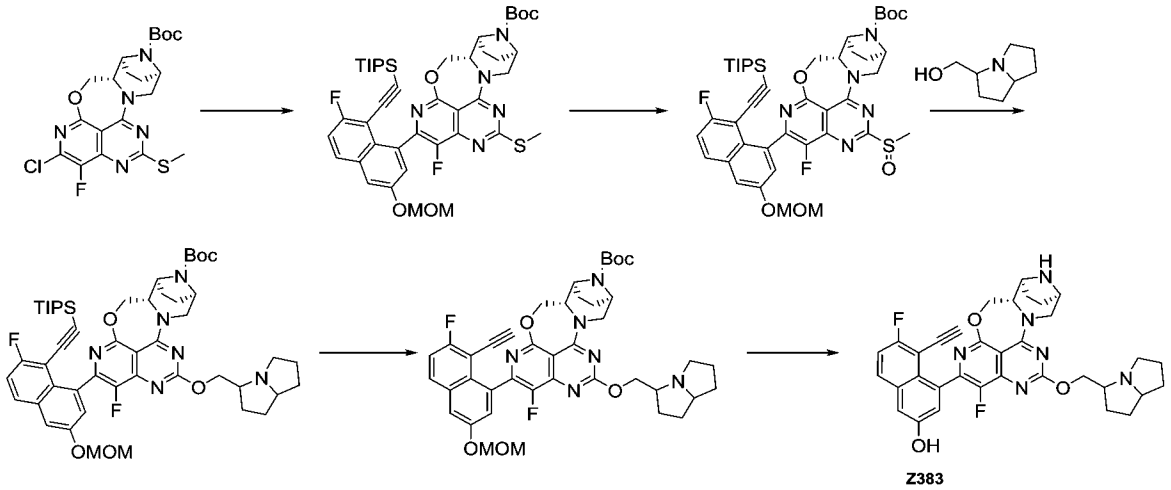
【0410】 步驟二：在 0°C 下，向叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯

(180mg, 0.319mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(85mg, 0.493mmol)。室溫攪拌 1 小時。用飽和亞硫酸鈉淬滅反應並用二氯甲烷(100mLx2)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥並濃縮，得到粗品通過矽膠柱層析(甲醇/二氯甲烷=0-10%)純化得到向叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(200mg, 粗品)，為白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=580.3。

【0411】 步驟三：0℃下，向含有((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(239.16 mg, 1.502 mmol)(110.0mg, 0.691mmol)的四氫呋喃(10.0mL)溶液中加入氫化鈉(55.0mg, 1.382mmol)，該溫度下攪拌 10 分鐘後，再加入叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(200mg, 粗品)四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 1 小時。用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。得到粗品經矽膠柱層析(甲醇/二氯甲烷=0-5%)純化得到(5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1 ,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(220mg, 3 步總收率: 94.5%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=675.3。

【0412】 步驟四：0 °C 下，向(5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(200mg, 0.296mmol)的乙腈(5.0mL)溶液中加入 4M 鹽酸/二氧六環溶液(2.0mL, 8.000mmol)反應液在 0 °C 下反應 1 小時。濃縮，粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到(5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(5-甲基-1H-吲唑-4-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1, 8-ab]庚烯((5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-2-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z382, 30mg, 收率：17.6%)，黃色固體。ES-API:$[M+1]^+$=575.3。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD)δ 8.39 (s, 2H), 7.74 (d, *J* = 27.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 52.0 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.82 -4.48 (m, 4H), 4.33 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.20 -3.67 (m, 4H), 3.37 (dd, *J* = 23.7, 13.9 Hz, 2H), 2.73 -1.87 (m, 12H)。

【0413】 實施例 13 合成 5-乙炔基-6-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-((六氫-1H-吡咯嗪-3-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9, 10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-醇(Z383)



【0414】 步驟一：向叔丁基(1S,2S,5R)-2-(((7-氯-8-氟-(2-甲硫基)-4-氧雜-3,4-二氫吡啶[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(100mg, 0.214mmol)和((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(200.0mg, 0.390mmol)的四氫呋喃(6 mL)和水(1.5 mL)中加入磷酸鉀(200mg, 0.943mmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(50mg, 0.069mmol)，氮氣鼓泡並在80℃下微波反應 40 分鐘。反應完畢，乙酸乙酯(30 mLx2)和飽和食鹽水(30 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。得到粗品經矽膠柱層析(甲醇/二氯甲烷=0-4%)純化得到叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(210mg, 粗品)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=818.3。

【0415】 步驟二：在 0ºC 下，向叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(甲硫

基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(210mg, 粗品)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入 間氯過氧苯甲酸(55mg, 0.320mmol)。室溫攪拌1小時。用飽和亞硫酸鈉淬滅反應並用二氯甲烷(100mLx2)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥並濃縮，得到粗品通過矽膠柱層析(甲醇/二氯甲烷=0-10%)純化得到叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(210mg, 粗品)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$=834.4。

【0416】 步驟三：0℃下，向含有(六氫-1H-吡咯嗪-3-基)甲醇(95.0mg, 0.673mmol)的四氫呋喃(10.0mL)溶液中加入氫化鈉(54.0mg, 1.34mmol)，該溫度下攪拌 10 分鐘後，再加入叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(270.0mg, 0.324mmol)四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應1小時。用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。得到粗品經矽膠柱層析(甲醇/二氯甲烷=0-5%)純化得到叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((六氫-1H-吡咯嗪-3-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-

3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(300mg, 粗品)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=911.5。

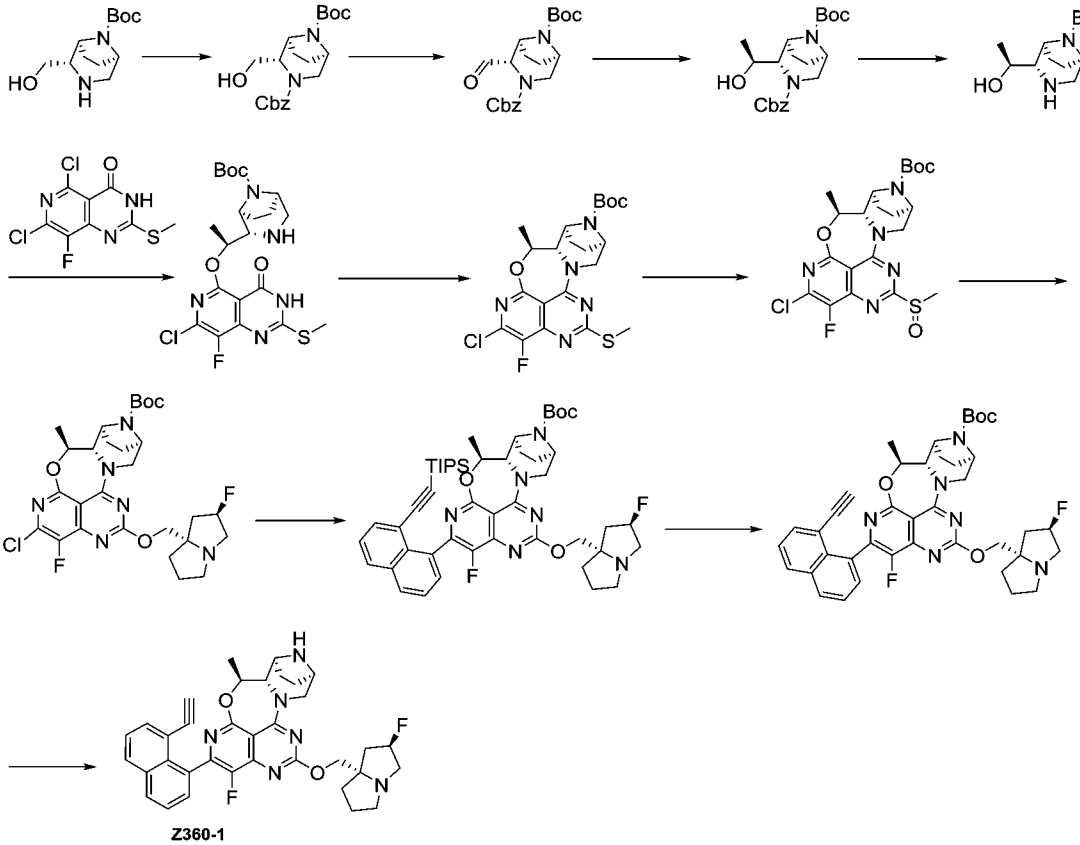
【0417】 步驟四：向叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((六氫-1H-吡咯嗪-3-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(300mg, 粗品)的N,N-二甲基甲醯胺(5.0mL)溶液中加入氟化銫(1000mg, 6.583mmol)。室溫下攪拌反應 0.5 小時。反應完畢。用水淬滅反應，乙酸乙酯萃取。有機相飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到叔丁基(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((六氫-1H-吡咯嗪-3-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(150mg, 3 步總收率: 60.3%)，黃色油。ES-API: $[M+H]^+$=755.3。

【0418】 步驟五：叔丁基(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((六氫-1H-吡咯嗪-3-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲氧萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(150mg, 0.199mmol)和乙腈(5.0mL)和 4M 鹽酸/二氧六環溶液(2.0mL, 8.000mmol)反應液在 0 ºC 下反應 1 小時。濃縮，粗品用製備 HPLC(甲酸法 1)得到 5-乙炔基-6-氟-4-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-((六氫-1H-吡咯嗪-3-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-醇(5-ethynyl-6-fluoro-4-((5aS,6S,9R)-1-

fluoro-12-((hexahydro-1H-pyrrolizin-3-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-2-ol) (Z383, 49.0mg, 收率: 41%, 甲酸鹽)，黃色固體。ES-API:$[M+1]^+$=611.3。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 2H), 7.88 -7.83 (m, 1H), 7.35 -7.16 (m, 3H), 5.07 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.72 -4.60 (m, 2H), 4.57 -4.46 (m, 1H), 4.37 -4.19 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.86 (d, *J* = 21.8 Hz, 2H), 3.66 -3.40 (m, 3H), 2.47 -1.66 (m, 13H)。

【0419】 實施例 14 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯(Z360-1)



【0420】 步驟一：將(1S,2S,5R)-叔丁基 2-(羥甲基)-3,8-二氮雜環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(3.0 g,12.40mmol)溶於乙酸乙酯(30mL)和水(10mL)的混合溶液中，加入氯甲酸苄酯(2.54g, 14.88mmol)和碳酸氫鈉(2.98g, 32.0mmol)，室溫攪拌過夜。加水(50mL)，乙酸乙酯(100mLX3)萃取，飽和食鹽水(20mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(石油醚/乙酸乙酯=2:1)得到 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯(4.35g, 收率: 93.3%)。

【0421】 步驟二：在-78℃，氮氣保護下，將二甲基亞碸(156mg, 1.99mmol)的無水二氯甲烷(5.0mL)溶液慢慢滴入草醯氯(223mg, 1.75mmol)的無水二氯甲烷(10mL)中，在此溫度下攪拌 15 分鐘，3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯(300mg, 0.80mmol)的無水二氯甲烷溶液(5.0mL)緩慢滴入，-78℃反應 40 分鐘,三乙胺(646mg, 6.38mmol)緩慢加入，-78℃反應 1 小時。飽和氯化銨(20mL)淬滅反應，乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得粗產品 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸 3-苄基酯(280mg, 收率：93.9%)。

【0422】 步驟三：將 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸 3-苄基酯(280mg, 0.75mmol)溶於乾燥四氫呋喃(5mL)，氮氣保護，降溫至-78℃滴加 3M 甲基溴化鎂的 2-甲基四氫呋喃溶液(0.3mL)，-78℃反應 2 小時。加入飽和氯化銨溶液(5mL)，乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，薄層層析純化

(乙酸乙酯/石油醚=1:2)得 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯(180mg, 收率: 61.6%)。

【0423】 步驟四：將 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯(180mg, 0.46mmol)溶於甲醇(4mL)和水(0.5mL)加入甲酸銨(290mg, 4.6mmol)和 10%鈀碳(20mg)，封管 60℃反應 2 小時。過濾，濃縮，製備薄層層析純化(二氯甲烷/甲醇=10:1)得(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(100mg, 收率: 85.5%)。

【0424】 步驟五：在 0 °C 下向氫化鈉(60% 分散在油中)(41 mg, 0.58 mmol)的四氫呋喃(10 mL)懸浮液中加入(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(100 mg, 0.39 mmol)並在該溫度下攪拌 10 分鐘。加入 5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 4(3H)-酮(112mg, 0.40 mmol)並在 60 °C 下加熱攪拌 1 小時。完全反應後用水淬滅反應並用二氯甲烷/甲醇(10:1, 25 mLx3)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到叔丁基(1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(160mg, 收率: 82.0%)。ES-API:$[M+H]^+$=500.1。

【0425】 步驟六：向叔丁基(1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(160mg, 0.32mmol)和 N,N-二異丙基

乙二胺(82 mg, 0.64mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入 1-丙基磷酸酐(50% 乙酸乙酯溶液)(265 mg, 0.42 mmol)並在室溫下攪拌 3 小時。用水淬滅反應並用二氯甲烷萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將所得固體懸浮在乙腈中並在室溫攪拌 10 分鐘。過濾並收集濾餅得叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(100 mg, 收率: 65.3%)。ES-API:$[M+H]^+$=482.1。

【0426】 步驟七：在 0°C 下，向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(100 mg, 0.21mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(40 mg, 0.23 mmol)，室溫攪拌 1 小時。加入二氯甲烷(30mL)稀釋，10%強氧化鈉溶液(5.0mLx2)洗滌。有機層用無水硫酸鈉乾燥並濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(100mg, 收率: 95.2%)。ES-API:$[M+H]^+$=498.1。

【0427】 步驟八：0℃下，向氫化鈉(60%分散在油中)(15 mg, 0.36 mmol)的四氫呋喃溶液中加入((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(40 mg, 0.28 mmol)。室溫攪拌反應 10 分鐘。冷卻至 0℃，加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基

萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(100 mg, 0.20 mmol)四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 1 小時。用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析純化(0-5% 甲醇/二氯甲烷)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(50mg, 收率: 42.4%)。ES-API: $[M+H]^+$=593.2。

【0428】 步驟九：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(50.0mg, 0.08mmol)和三異丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷(55mg, 0.13mmol)的四氫呋喃(6 mL)和水(1.0 mL)中加入磷酸鉀(34 mg, 0.16mmmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(15 mg)，氮氣鼓泡並在 60℃下反應 40 分鐘。反應完畢，乙酸乙酯(30 mLx2)和飽和食鹽水(10 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析純化(0-4% 甲醇/二氯甲烷)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((2R,7aS)-2-氟四氫呋喃-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-5-甲基-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(45mg, 收率: 65.2%)。ES-API:

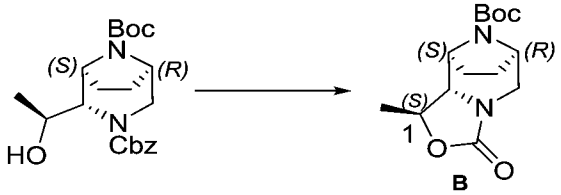
$[M+H]^+$=865.1。

【0429】 步驟十：向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((2R,7aS)-2-氟四氫呋喃-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-5-甲基-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸酯(45mg, 0.052 mmol)的N,N-二甲基甲醯胺(3.0mL)溶液中加入氟化銫(40mg, 0.26 mmol)。室溫下攪拌反應 0.5 小時。反應完畢，製備 HPLC(三氟乙酸法)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(32mg, 收率:86.5%)。ES-API: $[M+H]^+$=709.3。

【0430】 步驟十一：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(32mg, 0.045mmol)和乙腈(2.0mL)和 4M鹽酸/二氧六環溶液(0.500mL, 2.000mmol)反應液在 0 °C 下反應 1 小時。反應液濃縮，粗品用製備 HPLC(甲酸法 1)得到(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((2R, 7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynylnaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-

methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z360-1，12mg，收率:44.4%，甲酸鹽)，黃色固體。ES-API:$[M+1]^+$=609.3。

【0431】 步驟三得到的 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯轉化成化合物 B，用於測定絕對立體化學



【0432】 氮氣保護下，0 ℃下向 3-苄基 8-(叔丁基)(1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯(120 mg, 0.31 mmol)的四氫呋喃(26.0 mL)溶液中緩慢滴加 1 M 叔丁醇鉀的四氫呋喃溶液(0.62 mL, 0.62 mmol)。0 ℃反應 1 小時後，向其中緩慢加入飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓旋乾，粗品通過石油醚打漿純化得到叔丁基(1*S*,6*R*,9*S*,9aS)-1-甲基-3-氧代六氫-1H,3H-6,9-表米諾噁唑并[3,4-a]氮雜-10-羧酸酯(化合物 B, 95 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 283.2。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.44 - 3.98 (m, 3H), 3.67 -3.45 (m, 2H), 3.32 -3.06 (m, 1H), 2.11 -1.96 (m, 1H), 1.87 (tdd, *J* = 22.1, 13.1, 4.8 Hz, 2H), 1.77 -1.68 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.45 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 157.7, 153.0, 80.6, 72.9, 63.3, 55.0, 53.5, 47.6, 28.4, 27.2, 22.4, 20.7.

【0433】 單晶培養

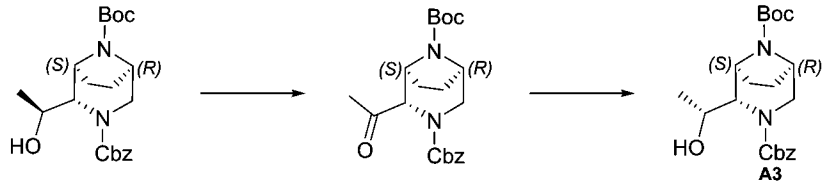
【0434】 稱取 10 毫克上述步驟得到的粗品化合物 B 於樣品管中，溶解於少量乙酸乙酯中，置於密封樣品瓶中，室溫下樣品瓶中的石油醚緩慢擴散至化合物的乙酸乙酯溶液中，從而獲得所需的單晶，通過 Bruker D8 Venture 儀器進行 X-射線單晶繞射測試。結果如下表 3 和圖 1 所示。化合物 B 的 1 位上取代基絕對構型經確認為(S)。

【0435】 表 3

經驗式(Empirical formula)	C14 H22 N2 O4
分子量(Formula Weight)	282.33
溫度(Temperature)	213.00 K
波長(Wavelength)	1.34139 Å
晶系(Crystal system)	單斜晶系(Monoclinic)
空間群(Space group)	C 1 2 1
晶胞參數(Unit cell dimensions)	a = 22.9206(4) Å a= 90°
	b = 6.62200(3) Å b= 103.4690(10)°
	c = 10.0316(4) Å g = 90°
晶胞體積(Volume)	1480.72(5) Å3
晶胞內分子數Z	4
計算密度(Density (calculated))	1.266 mg/m3
吸收係數(Absorption coefficient)	0.488 mm-1
單位晶胞內電子數F(000)	608
晶體尺寸(Crystal size)	0.08 x 0.07 x 0.05 mm3
數據收集範圍(Theta range for data collection)	3.450 至 54.955°
繞射指標範圍(Index ranges)	-27<=h<=27, -8<=k<=8, -12<=l<=12
總繞射點數(Reflections collected)	10113
獨立繞射點數(Independent reflections)	2791 [R(int) = 0.0501]
數據完整度(Completeness to theta = 53.594°)	99.2%
線性校正方法(Absorption correction)	等效繞射點的半經驗吸收校正(Semi-empirical from equivalents)
最大和最小透過率(Max. and min. transmission)	0.7508 和 0.6140
精修方法(Refinement method)	基於F^2的全矩陣最小二乘精修(Full-matrix least-squares on F2)
數據/限制/參數比(Data / restraints / parameters)	2791 / 1 / 185
擬合優度S值(Goodness-of-fit on F2)	0.993
對可觀測點的R值(Final R indices [I>2sigma(I)])	R1 = 0.0411, wR2 = 0.1220
對所有繞射點的R值(R indices (all data))	R1 = 0.0475, wR2 =

0.1292	
絕對結構參數(Absolute structure parameter)	0.08(14)
最大殘餘電子密度與空洞(Largest diff. peak and hole)	0.206 和 -0.206 e.Å-3

【0436】 製備例 4 合成 3-苄基 8-(叔丁基) (1S,2S,5R)-2-((R)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯(A3)

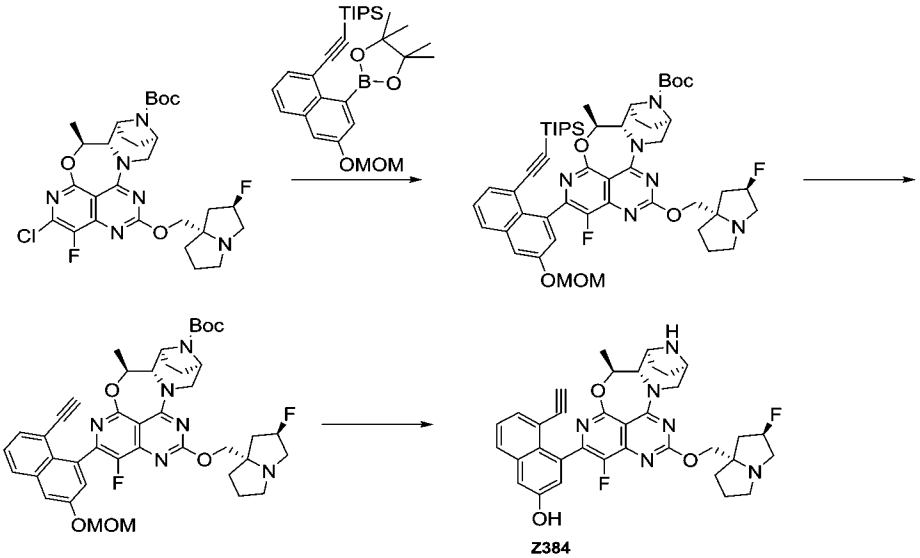


【0437】 步驟一：將 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸酯(120 mg, 0.31 mmol)溶解於無水二氯甲烷(6 mL)。0℃下，加入戴斯-馬丁氧化劑(196 mg, 0.46 mmol)，於室溫下反應 2 小時。LCMS 檢測反應完全，向反應液加入飽和硫代硫酸鈉溶液(10 mL)和飽和碳酸氫鈉(10 mL)水溶液，用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(20mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(0-25%乙酸乙酯/石油醚)得到 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-乙醯基-3,8-二氮雜環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸酯(100 mg, 收率: 87%)，ES-API: $[M+H]^+$=389.2。HPLC(色譜柱: X-Bridge C18，4.6*150mm，3.5um; 流動相 A: 10mmol/L 碳酸氫銨水溶液, 流動相 B：乙腈; 流速：0.8mL/min; 色譜條件：5%-95% B/A, 15 min; 柱溫：40°C; 保留時間：9.57 min)。

【0438】 步驟二：將 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-乙醯基-3,8-二氮雜環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸酯(100 mg, 0.26 mmol)溶解於無水乙醇(5 mL)。0℃下，加入 2 M 硼氫化鋰的四氫呋喃溶液(0.26 mL,

0.52 mmol)。於室溫下反應 1 小時。LCMS 檢測反應完全，向反應液加入飽和氯化銨水溶液(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(20mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮粗品用快速矽膠柱純化(0-40%乙酸乙酯/石油醚)得到 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-((R)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸酯(A3，80 mg, 收率: 79.6%)，無色油狀物，ES-API: [M-55]$^+$=335.2。HPLC (色譜柱: X-Bridge C18，4.6*150mm，3.5um; 流動相 A: 10mmol/L 碳酸氫銨水溶液, 流動相 B：乙腈; 流速：0.8mL/min; 色譜條件：5%-95% B/A, 15 min; 柱溫：40°C; 保留時間：9.46 min)。

【0439】 實施例 15 合成 5-乙炔基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-醇(Z384)



【0440】 步驟一：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-

2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(40.0mg, 0.067mmol)和三異丙基((6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷(55mg, 0.13mmol)的四氫呋喃(6 mL)和水(1.0 mL)的溶液中加入磷酸鉀(34 mg, 0.16mmmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(15 mg, 0.021mmol)，氮氣鼓泡並在 60℃下反應 40 分鐘。反應完畢，乙酸乙酯(30 mLX2)和飽和食鹽水(10 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析純化(甲醇/二氯甲烷=0-4%)得叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (40mg, 收率：64.5%)。ES-API: $[M+H]^+$=925.5。

【0441】 步驟二：向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(40mg, 0.043 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(3.0mL)溶液中加入氟化銫(35mg, 0.22 mmol)。室溫下攪拌反應 0.5 小時。反應完畢，過濾，製備 HPLC(三氟乙酸法)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-3-

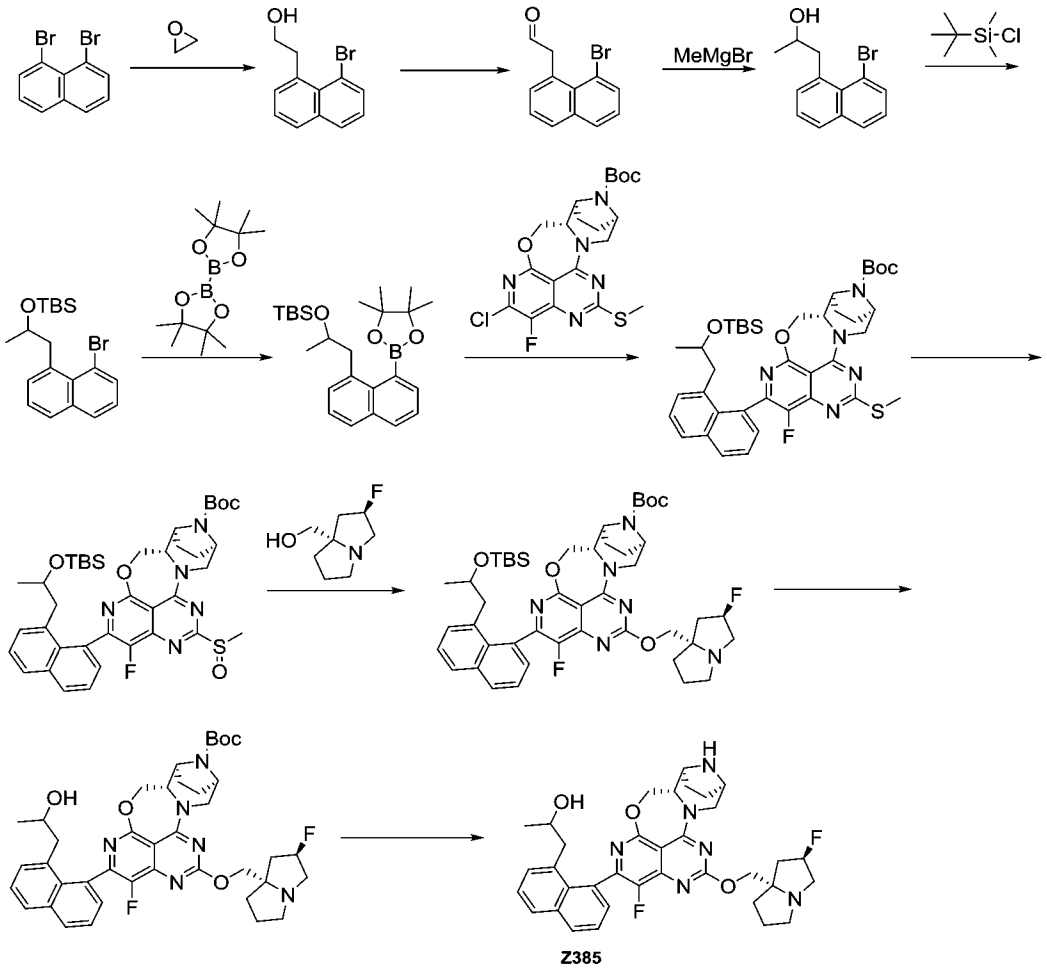
(甲氧基甲氧基)萘-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(30mg, 收率: 90.9%)。ES-API: $[M+H]^+$=769.3。

【0442】 步驟三：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(30mg, 0.039 mmol)的乙腈(2.0mL)和 4M 鹽酸/二氧六環溶液(0.500mL, 2.000mmol)的反應液在 0 °C 下反應 1 小時。反應液濃縮，粗品用製備 HPLC(甲酸法 1)得到 5-乙炔基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-醇

(5-ethynyl-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-2-ol) (Z384, 15mg, 收率: 62.5%, 甲酸鹽)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=625.3。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 24.3, 6.9 Hz, 1H), 7.39 (dt, *J* = 11.6, 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 52.3, 2.3 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 52.1 Hz, 2H), 4.66 -4.42 (m, 3H), 4.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.01 -3.56 (m, 5H), 3.35-3.07 (m,

3H), 2.71 -1.73 (m, 10H), 1.59 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H).

【0443】 實施例 16 合成 1-(8-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-1-基)丙醇(Z385)



【0444】 步驟一：氮氣保護下，向圓底燒瓶中加入 1,8-二溴萘(4 g, 13.99 mmol)，四氫呋喃(40 mL)。將之冷至-70℃，向上述溶液中滴加 2.5 *M* 丁基鋰的正己烷溶液(6.15 mL, 15.39 mmol)。滴加完畢，反應在-70℃下攪拌 30 分鐘。向其中滴加 3*M* 環氧乙烷的四氫呋喃溶液(28 mL, 84 mmol)。滴加完畢，將反應升溫至 0℃，攪拌 1 小

時。向其中加入冰水(100 mL)。用乙酸乙酯(50 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥後濃縮得到粗品，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-40%)得到 2-(8-溴代萘-1-基)乙烷-1-醇(2 g, 收率: 56.9%)，黃色固體。ES-API: $[M+Na]^+$=273.1。

【0445】 步驟二：向圓底燒瓶中加入 2-(8-溴代萘-1-基)乙烷-1-醇(1.4 g, 5.75 mmol)和二氯甲烷(30 mL)。氮氣保護下，將之冷至 0℃。攪拌下，向上述反應液中加入戴斯-馬丁氧化劑(3.55 g, 8.36 mmol)。反應在 0℃下攪拌 1 小時。向上述反應液中加入飽和硫代硫酸鈉溶液(50 mL)和飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)，在室溫下攪拌 5 分鐘。用乙酸乙酯萃取(100 mLX3)。有機相用飽和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥後濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-20%)得到 2-(8-溴代萘-1-基)乙醛(1.1 g, 收率: 79.2%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=249.1。

【0446】 步驟三：氮氣保護下，向反應瓶中加入 2-(8-溴代萘-1-基)乙醛(1.8 g, 7.23 mmol)和四氫呋喃(40 mL)，冷至-30℃。攪拌下，向上述反應液中滴加 3*M* 甲基溴化鎂的四氫呋喃溶液(2.65mL, 7.95 mmol)。在-20℃下攪拌反應 30 分鐘。撤去冰浴。向反應液中加入飽和氯化銨水溶液(50 mL)，用乙酸乙酯萃取(50 mLX3)。有機相用飽和食鹽水洗，用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)得到 1-(8-溴代萘-1-基)丙烷-2-醇(1.4 g, 收率: 73%)。ES-API: $[M+H]^+$=287.0。

【0447】 步驟四：向反應瓶中加入 1-(8-溴代萘-1-基)丙烷-2-醇(1.4

g, 5.28 mmol)和咪唑(0.719 g, 10.56 mmol)的無水 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)溶液中加入叔丁基二甲基氯矽烷(1.03 g, 6.86 mmol)。在室溫下攪拌反應 2 小時。向反應液中加入飽和氯化銨水溶液(100 mL)，用乙酸乙酯萃取(50 mLX2)。有機相用飽和食鹽水洗，用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-15%)得到((1-(8-溴代萘-1-基)丙烷-2-基)氧)(叔丁基)二甲基矽烷(1.9 g, 收率: 94.8%)。ES-API: $[2M+Na]^+$=779.5。

【0448】 步驟五：向圓底燒瓶中加入((1-(8-溴代萘-1-基)丙烷-2-基)氧)(叔丁基)二甲基矽烷(1.8 g, 4.74 mmol)，聯硼酸頻那醇酯(2.41 g, 9.49 mmol) 、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(347 mg, 0.47 mmol)，醋酸鉀(1.40 g, 14.23 mmol)和 1,4-二氧六環(30 mL)。在氮氣保護下，體系於 95℃油浴中加熱攪 12 小時。向反應液中加入水(50 mL)，用乙酸乙酯萃取(30 mLX3)，有機相無水硫酸鈉乾燥後濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-10%)得到叔丁基二甲基((1-(8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)萘-1-基)丙烷-2-基)氧基)矽烷(1.3 g, 粗品)，黃色油。ES-API: $[M+Na]^+$=449.4。

【0449】 步驟六：向圓底燒瓶中加入叔丁基二甲基((1-(8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)萘-1-基)丙烷-2-基)氧基)矽烷(260 mg, 0.43 mmol)，叔丁基(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80 mg，0.17 mmol)、甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(12.4 mg, 0.017 mmol)，

磷酸鉀(109 mg, 0.51 mmol)，四氫呋喃(5 mL)和水(1 mL)。在氮氣保護下，體系於 80℃微波反應器中加熱 40 分鐘。向反應液中加入水(30 mL)，用乙酸乙酯萃取(30 mLX3)，有機相無水硫酸鈉乾燥後濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)得到叔丁基(5aS,6S,9R)-2-(8-(2-((叔丁基二甲基矽基)氧基)丙基)萘-1-基)-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(100 mg, 收率: 79.9%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=732.3。

【0450】 步驟七：向圓底燒瓶中加入叔丁基(5aS,6S,9R)-2-(8-(2-((叔丁基二甲基矽基)氧基)丙基)萘-1-基)-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(100 mg, 0.14 mmol)和二氯甲烷(8 mL)。將之冷至 0℃，向上述反應液中加入間氯過氧苯甲酸(36 mg, 0.20 mmol)。反應在 0℃攪拌 1 小時。向反應液中加入水(30 mL)，用乙酸乙酯萃取(30 mLX3)，有機相無水硫酸鈉乾燥後濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-100%)得到叔丁基(5aS,6S,9R)-2-(8-(2-((叔丁基二甲基矽基)氧基)丙基)萘-1-基)-1-氟-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(100 mg, 收率: 97.8%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=748.3。

【0451】 步驟八：向圓底燒瓶中加入鈉氫(16 mg, 0.40 mmol)和四氫呋喃(5 mL)。將之冷至 0 度，向上述反應液中加入((2R,7aS)-2-

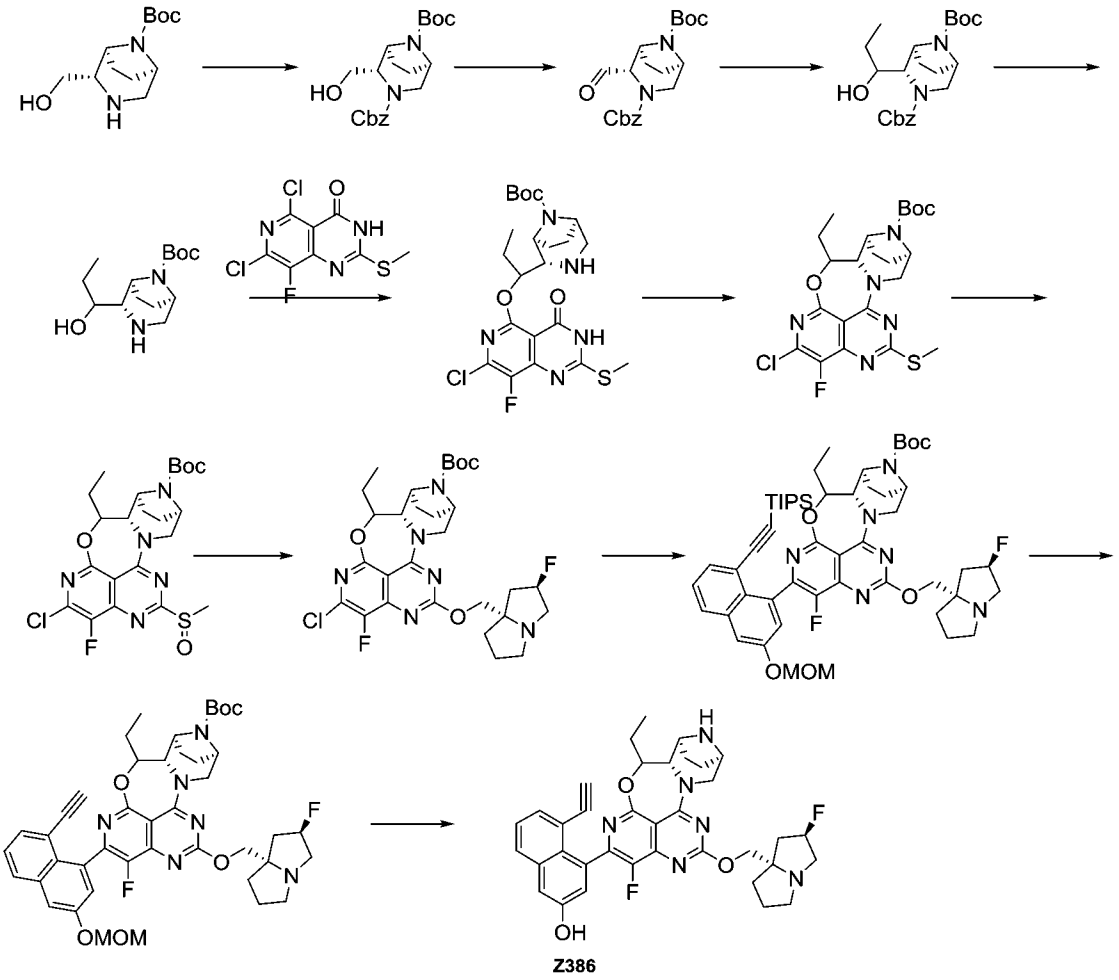
氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(64 mg, 0.40 mmol)。反應在 0℃下攪拌 10 分鐘。向其中滴加叔丁基(5aS,6S,9R)-2-(8-(2-((叔丁基二甲基矽基)氧基)丙基)萘-1-基)-1-氟-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(100 mg, 0.13 mmol)的四氫呋喃溶液(2 mL)。滴加完畢，反應在 0℃下攪拌 30 分鐘。向反應液中加入水(30 mL)，用乙酸乙酯萃取(30 mLX3)，有機相無水硫酸鈉乾燥後濃縮，粗品用薄層層析板純化(乙酸乙酯)得到叔丁基(5aS,6S,9R)-2-(8-(2-((叔丁基二甲基矽基)氧基)丙基)萘-1-基)-1-氟-12-((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(20 mg, 收率: 17.7%)，ES-API: $[M+H]^+$=843.3。

【0452】 步驟九：向圓底燒瓶中加入叔丁基(5aS,6S,9R)-2-(8-(2-((叔丁基二甲基矽基)氧基)丙基)萘-1-基)-1-氟-12-((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(20 mg, 0.024 mmol)，四丁基氟化銨(1 mL, 1 mmol, 1*M* 四氫呋喃溶液)，和四氫呋喃(1 mL)。反應在室溫下攪拌 24 小時。向反應液中加入水(30 mL)，用乙酸乙酯萃取(30 mLX2)，有機相用飽和食鹽水洗 3 次。有機相無水硫酸鈉乾燥後濃縮得到叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-12-((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-2-(8-(2-羥丙基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-

6,9 亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(16 mg, 粗品)，直接用於下一步反應。ES-API: $[M+H]^+$=729.3。

【0453】 步驟十：向圓底燒瓶中加入叔丁基(5aS,6S,9R)-1-氟-12-((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-2-(8-(2-羥丙基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(16 mg, 0.022 mmol)和乙腈(1 mL)。向其中加入 4*M* 的氯化氫/二氧六環溶液(1 mL)。反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液濃縮乾，粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到 1-(8-((5aS,6S,9R)-1-氟-12-((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-1-基)丙醇(1-(8-((5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-1-yl)propan-2-ol) (Z385, 6 mg, 收率: 43.4%)，白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=629.3。

【0454】 實施例 17 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-5-乙基-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-醇(Z386)



【0455】 步驟一：將(1S,2S,5R)-叔丁基 2-(羥甲基)-3,8-二氮雜環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(3.0 g,12.40mmol)溶於乙酸乙酯(30mL)和水(10mL)的混合溶液中，加入氯甲酸苄酯(2.54g, 14.88mmol)和碳酸氫鈉(2.98g, 32.0mmol)，室溫攪拌過夜。加水(50mL)，乙酸乙酯(100mLX3)萃取，飽和食鹽水(20mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(石油醚/乙酸乙酯=2:1)得到 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯(4.35g, 收率: 93.3%)。

【0456】 步驟二：在-78℃，氮氣保護下，將二甲基亞碸(156mg, 1.99mmol)的無水二氯甲烷(5.0mL)溶液慢慢滴入草醯氯(223mg,

1.75mmol)的無水二氯甲烷(10mL)中，在此溫度下攪拌 15 分鐘，3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯(300mg, 0.80mmol)的無水二氯甲烷溶液(5.0mL)緩慢滴入，-78℃反應 40 分鐘。三乙胺(646mg, 6.38mmol)緩慢加入，-78℃反應 1 小時。加入飽和氯化銨(20mL)淬滅反應，乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得粗產品 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸 3-苄基酯(270mg, 收率: 90.2%)。

【0457】 步驟三：將 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸 3-苄基酯(270mg, 0.72mmol)溶於乾燥四氫呋喃(5mL)，氮氣保護，降溫至-78℃滴加 3M 乙基溴化鎂的乙醚溶液(0.4mL)，-78℃反應 2 小時。加入飽和氯化銨溶液(5mL)，乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經薄層層析純化(乙酸乙酯/石油醚=1:3)得 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羥丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯(180mg, 收率: 62.1%)。

【0458】 步驟四：將 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羥丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯(180mg, 0.45mmol)溶於甲醇(4mL)和水(0.5mL)中，加入甲酸銨(290mg, 4.6mmol)和 10%鈀碳(20mg)，60 度封管反應 2 小時。過濾，濃縮，粗品經製備薄層層析純化(二氯甲烷/甲醇=10:1)得(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羥丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(85mg, 收率: 70.0%)。

【0459】 步驟五：在 0 °C 下向氫化鈉(60%分散在油中)(40 mg, 1.0 mmol)的四氫呋喃(10 mL)懸浮液中加入(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羥丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(85 mg, 0.31 mmol)並在該溫度下攪拌 10 分鐘。加入 5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 4(3H)-酮(112mg, 0.40 mmol)並在 60 °C 下加熱攪拌 1 小時。完全反應後用水淬滅反應並用二氯甲烷/甲醇(10:1, 25mLX3)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得叔丁基(1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(120mg, 收率: 75.5%)。ES-API: $[M+H]^+$=514.2。

【0460】 步驟六：向叔丁基(1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)丙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(120mg, 0.23mmol)和 N ,N-二異丙基乙二胺(85 mg, 0.69mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入丙基磷酸酐(50% 乙酸乙酯)(280 mg, 0.46 mmol)並在室溫下攪拌 5 小時。用水淬滅反應並用二氯甲烷萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到粗品經矽膠柱層析純化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-乙基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80 mg, 收率: 70.1%)。ES-API: $[M+H]^+$=496.2。

【0461】 步驟七：在 0°C 下，向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-乙基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-

五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80 mg, 0.16mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(36 mg, 0.20 mmol)。室溫攪拌反應 1 小時。加入二氯甲烷(30mL)稀釋，用 10%氫氧化鈉溶液(5.0mLX2)洗滌。有機層用無水硫酸鈉乾燥並濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-乙基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(78mg, 收率: 95.2%)。ES-API: $[M+H]^+$=512.2。

【0462】 步驟八：0℃下，向氫化鈉(60% 分散在油中)(15 mg, 0.36 mmol)的四氫呋喃溶液中加入((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(40 mg, 0.28 mmol)。室溫攪拌反應 10 分鐘。冷卻至 0℃，加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-乙基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80 mg, 0.16 mmol)四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 1 小時。加入飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析純化(甲醇/二氯甲烷=0-5%)得叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-5-乙基-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(40mg, 收率: 41.1%)。ES-API: $[M+H]^+$=607.3。

【0463】 步驟九：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-5-乙基-1-氟-12-

(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(40.0mg, 0.066mmol)和三異丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷(55mg, 0.13mmol)的四氫呋喃(6 mL)和水(1.0 mL)中加入磷酸鉀(34 mg, 0.16mmmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(15 mg, 0.021mmol)，氮氣鼓泡並在 60℃下反應 40 分鐘。反應完畢，用乙酸乙酯(30 mLX2)和飽和食鹽水(10 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析純化(甲醇/二氯甲烷=0-4%)得叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-5-乙基-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(38mg, 收率: 61.3%). ES-API: $[M+H]^+$=939.5。

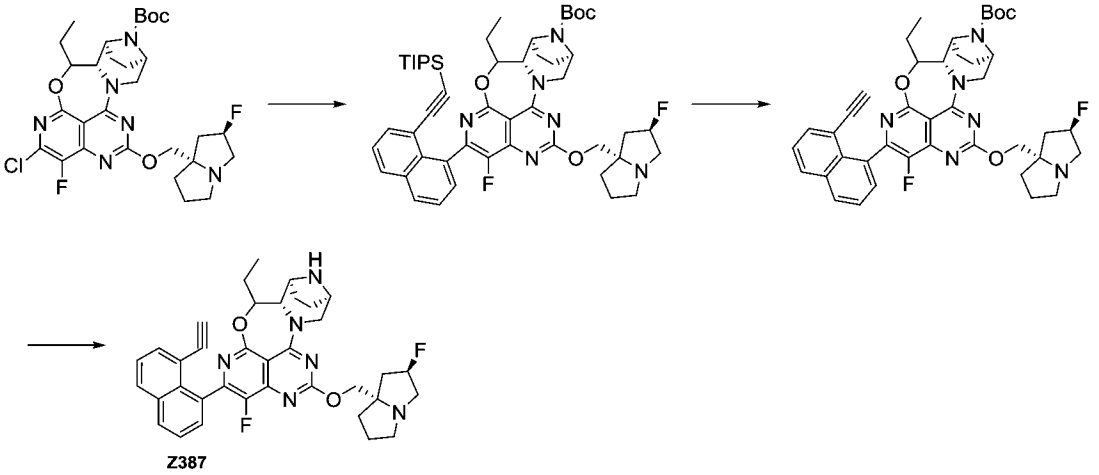
【0464】步驟十：向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-5-乙基-1-氟-12-(((2r,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(38mg, 0.040 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(3.0mL)溶液中加入氟化銫(40mg, 0.26 mmol)。室溫下攪拌反應 0.5 小時。反應完畢，過濾，製備 HPLC(三氟乙酸法)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-5-乙基-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-

1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(25mg, 收率: 79.0%)。ES-API: $[M+H]^+$=783.3。

【0465】 步驟十一：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-5-乙基-2-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-氟-12-((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(25mg, 0.032 mmol)的乙腈(2.0mL)和 4M 鹽酸/二氧六環溶液(0.500mL, 2.000mmol)的反應液在 0°C 下反應 1 小時。反應液濃縮，得到粗品用製備 HPLC(甲酸法 1)得到 4-((5S,5aS,6S,9R)-5-乙基-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-醇 (4-((5S,5aS,6S,9R)-5-ethyl-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-ethynylnaphthalen-2-ol)(Z386, 8mg, 收率: 40.0%, 甲酸鹽)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=639.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 2H), 7.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 14.2, 6.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 15.1, 6.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 41.3, 2.4 Hz, 1H), 5.60 -5.36 (m, 2H), 4.63 -4.47 (m, 2H), 4.48 -4.23 (m, 2H), 4.00 -3.44 (m, 5H), 3.39 (s, 0.49H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.08 (s, 0.51H), 2.73 -1.57 (m,

12H), 1.22 -1.10 (m, 3H).

【0466】 實施例 18 合成(5S,5aS,6S,9R)-5-乙基-2-(8-炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯(Z387)



【0467】 步驟一：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-5-乙基-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(40.0mg, 0.066mmol)和三異丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷(55mg, 0.13mmol)的四氫呋喃(6 mL)和水(1.0 mL)中加入磷酸鉀(34 mg, 0.16mmmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(15 mg, 0.021mmol)，氮氣鼓泡並在 60℃下反應 40 分鐘。反應完畢，乙酸乙酯(30 mLX2)和飽和食鹽水(10 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析純化(甲醇/二氯甲烷=0-4%)得叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-5-乙基-1-氟-12-

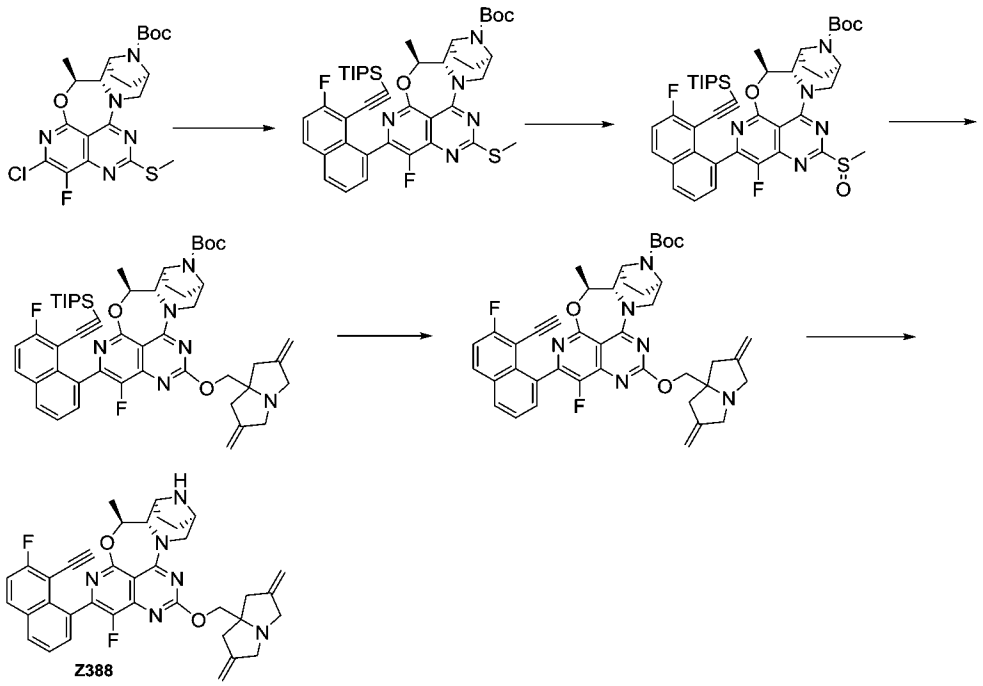
(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(40mg, 收率: 69.0%)。

【0468】 步驟二：向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-5-乙基-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(40mg, 0.046 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(3.0mL)溶液中加入氟化銫(40mg, 0.23 mmol)。室溫下攪拌反應 0.5 小時。反應完畢，過濾，製備 HPLC(三氟乙酸法)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-5-乙基-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(25mg, 收率: 75.7%)。

【0469】 步驟三：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-5-乙基-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(25mg, 0.034 mmol)的乙腈(2.0mL)和 4M 鹽酸/二氧六環溶液(0.500mL, 2.000mmol)的反應液在 0°C 下反應 1 小時。反應液濃縮，粗品用製備 HPLC(甲酸法 1)得到(5S,5aS,6S,9R)-5-乙基-2-(8-炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基

-3,10a,11,13,14- 五 氮 雜 -6,9- 亞 甲 基 萘 并 [1,8-ab] 庚 烯 ((5S,5aS,6S,9R)-5-ethyl-2-(8-ethynylnaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z387, 10mg, 收率: 46.5%, 甲酸鹽)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=623.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 2H), 8.15 -7.96 (m, 2H), 7.81 -7.35 (m, 4H), 5.50 (dd, *J* = 33.0, 19.1 Hz, 2H), 4.69 -4.28 (m, 4H), 4.00-3.65 (m, 5H), 3.45 (s, 0.55H), 3.42 -3.34 (m, 2H), 3.16 (s, 0.46H), 2.65 -1.79 (m, 12H), 1.17 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

【0470】 實施例 19 合成(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z388)



【0471】 步驟一：氮氣保護下，叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(150mg, 0.311 mmol)，((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(211 mg, 0.466mmol)，磷酸鉀(132 mg, 0.62 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(23 mg, 0.031 mmol)溶解於四氫呋喃(6.0mL)和水(1.5 mL)中，反應混合物加熱至微波 80℃ 攪拌 40 分鐘。LCMS 檢測反應完全，減壓濃縮反應液，粗品經矽膠柱層析純化(二氯甲烷：甲醇=20:1)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(290 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 772.3。

【0472】 步驟二：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(290 mg, 粗品)溶解於二氯甲烷(10.0 mL)，冰水浴下，加入間氯過氧苯甲酸(70 mg, 0.406mmol)，冰水浴反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入二氯甲烷(20 mL)稀釋，用飽和亞硫酸鈉溶液(15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-

5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(280 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 788.3。

【0473】 步驟三：將(2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(175mg, 1.059 mmol)溶解於無水四氫呋喃(15mL)，冰水浴下加入氫化鈉(85mg, 2.118 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(280 mg, 粗品)的四氫呋喃(5 mL)溶液滴加到上述反應液中，室溫反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(80 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(60 mL X 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二甲撐四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚酸酯(460 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 889.3。

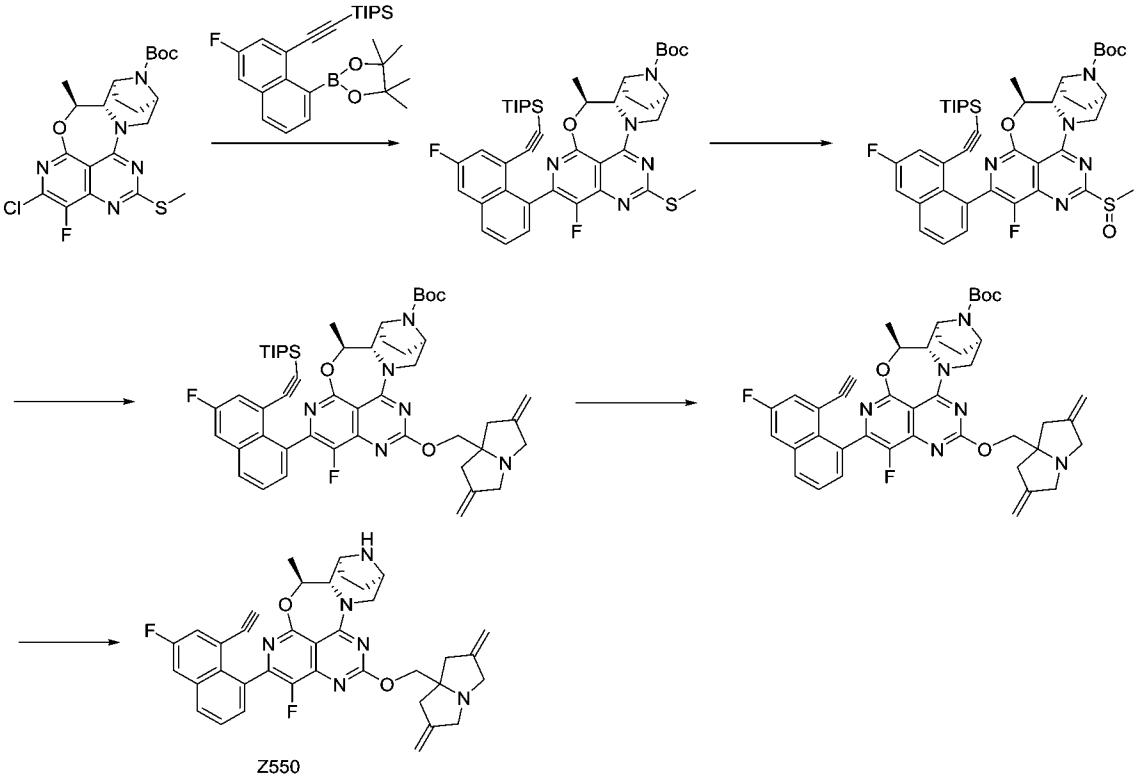
【0474】 步驟四：將氟化銫(900mg, 5.921 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二甲撐四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚酸-14羧酸酯(460 mg, 粗品)的N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加

入乙酸乙酯(60 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(60mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(480mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 733.3。

【0475】 步驟五：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(480mg, 粗品)的乙腈(10.0mL)溶液中，反應混合物在 0°C 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯 ((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-dimethylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z388, 36mg, 5 步總收率: 18.2%)。ES-API: $[M+H]^+$= 633.3。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.13 -8.03

(m, 2H), 7.68 -7.54 (m, 2H), 7.43 (dt, *J* = 11.4, 8.9 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 13.3, 2.6 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 4.54 (dq, *J* = 12.9, 6.3 Hz, 1H), 4.34 -4.24 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.50 (s, 0H), 3.35 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.17 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 16.6, 7.6 Hz, 2H), 2.59 (d, *J* = 16.3 Hz, 2H), 2.09 -1.99 (m, 1H), 1.91 -1.73 (m, 3H), 1.57 (dd, *J* = 9.8, 6.4 Hz, 3H), 1.28 (s, 1H)。

【0476】 實施例 20 合成(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲氧基)-2-(8-乙炔基-6-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z550)



【0477】 步驟一：氮氣保護下，叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五

氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(100 mg, 0.21 mmol)，((3-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(234 mg, 0.52 mmol)，磷酸鉀(132 mg, 0.62 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(23 mg, 0.031 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)和水(1 mL)中，反應混合物微波 80℃攪拌 40 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(二氯甲烷：甲醇=20:1)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(6-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(128 mg, 收率: 80 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 772.3。

【0478】 步驟二：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(6-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(128 mg, 0.17 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，冰水浴下，加入間氯過氧苯甲酸(34 mg, 0.20 mmol)，室溫反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入二氯甲烷(20 mL)稀釋，用飽和亞硫酸鈉溶液(15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(6-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(170 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 788.3。

【0479】 步驟三：將(2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(36 mg, 0.21 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(22 mg, 0.54 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘。將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(6-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(170 mg, 0.21 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液滴加到上述反應液中，室溫反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二甲撐四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(6-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(165 mg, 收率: 86 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 889.3。

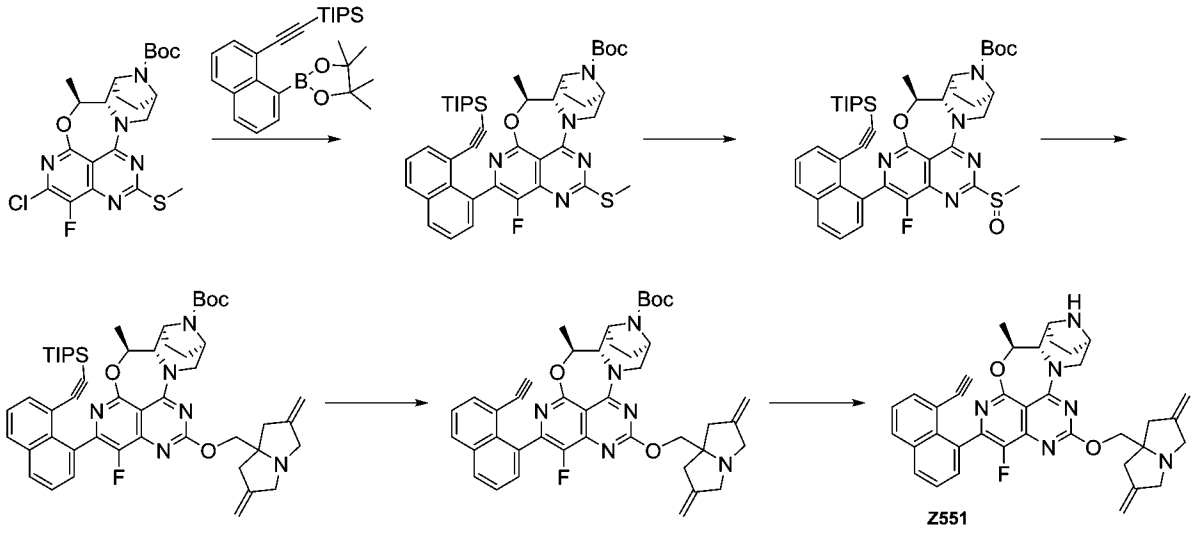
【0480】 步驟四：將氟化銫(282 mg, 1.86 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二甲撐四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(6-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a，6,7,8,9,10-六氫-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(165 mg, 0.18 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-

12-((2,6-二甲撐四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-6-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(136 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 733.3。

【0481】 步驟五：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二甲撐四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-6-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(136 mg, 0.18 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在 0 ºC 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2) (色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲氧基)-2-(8-乙炔基-6-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯 ((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-dimethylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-2-(8-ethynyl-6-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z550, 20 mg, 收率: 17 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 633.3。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD)δ 8.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.77-7.24 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 5.02 (d, *J*

= 8.0 Hz, 4H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.33 -4.26 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.64 -3.55 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 3H), 3.16 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.59 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.93 -1.72 (m, 3H), 1.59-1.54 (m, 3H).

【0482】 實施例 21 合成(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲氧基)-2-(8-乙炔基-6-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z551)



【0483】 步驟一：氮氣保護下，叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(50 mg, 0.10 mmol)，三異丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷(113 mg, 0.25 mmol)，磷酸鉀(66 mg, 0.30 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(11 mg, 0.015 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)和水(1 mL)中，反應混合物微波 80℃

攪拌 40 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(二氯甲烷：甲醇=20:1)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(52 mg, 收率: 66 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 754.3。

【0484】 步驟二：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(52 mg, 0.07 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，冰水浴下，加入間氯過氧苯甲酸(14 mg, 0.08 mmol)，室溫反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入二氯甲烷(10 mL)稀釋，用飽和亞硫酸鈉溶液 (10 mLX2)，飽和食鹽水(10 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(53 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 770.4。

【0485】 步驟三：將(2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(23 mg, 0.14 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(8 mg, 0.21 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五

氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(53 mg, 0.07 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液滴加到上述反應液中，室溫反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(60 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 871.5。

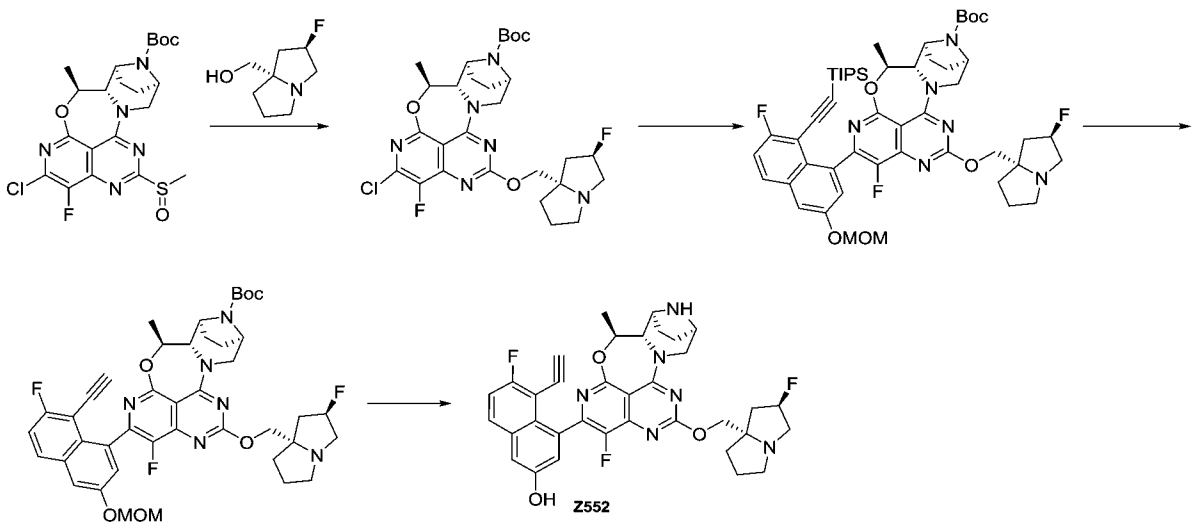
【0486】 步驟四：將氟化銫(103 mg, 0.7 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(60 mg, 0.07 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二甲撐四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(48 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 715.3。

【0487】 步驟五：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩

慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二甲撐四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(48 mg, 0.07mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在 0 ºC 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲氧基)-2-(8-乙炔基-6-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-dimethylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-2-(8-ethynylnaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z551, 11 mg, 收率: 26 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 615.3。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.10 -8.00 (m, 2H), 7.79 -7.70 (m, 1H), 7.67 -7.57 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 2H), 5.38-5.34 (m, 1H), 5.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 4.57 -4.48 (m, 1H), 4.32 -4.26 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 3.67 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* =5.0 Hz, 1H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.21 -3.12 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.59 (d, *J* = 16.5 Hz, 2H), 2.10 -1.99 (m, 1H), 1.90 -1.73 (m, 3H), 1.63-1.54 (m, 3H).

【0488】 實施例 22 合成 5-乙炔基-6-氟-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基

萘并[1,8-ab]庚-2-基)萘-2-醇(Z552)



【0489】 步驟一：0℃下，向氫化鈉(60% 分散在油中)(58 mg, 1.44 mmol)的四氫呋喃溶液中加入((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(115 mg, 0.72 mmol)，室溫攪拌反應 10 分鐘。冷卻至 0℃，加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(200 mg, 0.40 mmol)四氫呋喃溶液(5 mL)，0℃下攪拌反應 1 小時。用飽和氯化銨溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析純化(0-5% 甲醇/二氯甲烷)得叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(90mg, 收率:38.0%)。

【0490】 步驟二：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫

-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(90.0mg,0.15mmol)和((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(154mg, 0.30mmol)的四氫呋喃(6 mL)和水(1.0 mL)中加入磷酸鉀(68 mg, 0.30mmmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(30 mg)，氮氣鼓泡並在 60℃下反應 40 分鐘。反應完畢，加入乙酸乙酯(100 mL)，依次水(10 mL)，飽和氯化鈉溶液(10 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析純化(0-4% 甲醇/二氯甲烷)得叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]-14-羧酸酯(95mg, 收率: 67.4%)。

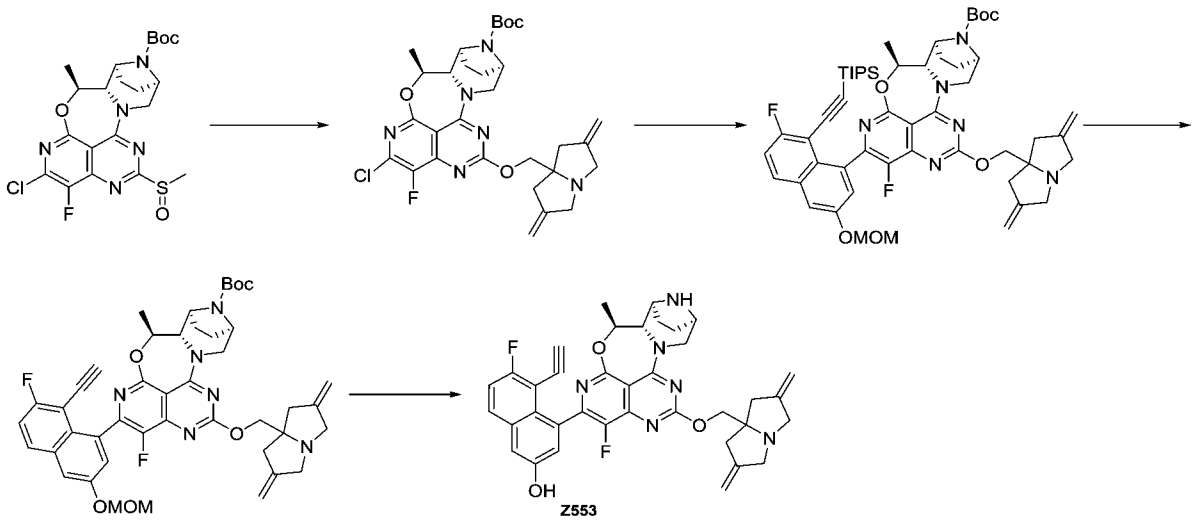
【0491】 步驟三：向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]-14-羧酸酯(95mg, 0.101 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(3.0 mL)溶液中加入氟化銫(70mg, 0.50 mmol)，室溫下攪拌反應 0.5 小時。反應完畢，過濾，經製備 HPLC(三氟乙酸法)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-

3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(70mg, 收率: 87.5%)。

【0492】 步驟四：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(70mg, 0.089 mmol)和乙腈(2.0mL)和 4M 鹽酸/二氧六環溶液(0.500mL, 2.000mmol)，反應液在 0 °C 下反應 1 小時。用飽和碳酸氫鈉調 pH 至 8，濃縮，過濾，經製備 HPLC(甲酸法 1)得到 5-乙炔基-6-氟-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚-2-基)萘-2-醇 (5-ethynyl-6-fluoro-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-2-ol) (Z552, 40mg, 收率: 67.8%, 甲酸鹽)，黃色固體。ES-API:$[M+1]^+$=643.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.14 -6.99 (m, 1H), 6.62 -6.30 (m, 3H), 4.81 -4.55 (m, 2H), 3.89 -3.67 (m, 3H), 3.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.13 -2.77 (m, 5H), 2.67 -2.47 (m, 3H), 1.89 -1.02 (m, 10H), 0.81 (t, *J* = 5.7 Hz, 3H).

【0493】 實施例 23 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-

5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇(Z553)



【0494】 步驟一：0℃下，向氫化鈉(60% 分散在油中)(30 mg, 0.76 mmol)的四氫呋喃溶液中加入(2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(95 mg, 0.57 mmol)。室溫攪拌反應 10 分鐘。冷卻至 0℃，加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(190 mg, 0.38 mmol)四氫呋喃溶液(5 mL)，0℃下攪拌反應 1 小時。用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應並用乙酸乙酯(20 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水洗(20 mLX1)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析(0-5% 甲醇/二氯甲烷)純化得到化合物(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(80mg, 收率: 35.0%)。ES-API: $[M+H]^+$=599.2。

【0495】 步驟二：將(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-12-((2,6-二亞甲基四氫-

1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(80.0mg, 0.08mmol)和((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(61mg, 0.12mmol)的四氫呋喃(6 mL)和水(1.0 mL)中加入磷酸鉀(51 mg, 0.24mmmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(20 mg)，氮氣鼓泡並在 60℃下反應 40 分鐘。反應完畢，乙酸乙酯(30 mLX2)和飽和食鹽水(10 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析純化(0-4% 甲醇/二氯甲烷)得到化合物(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)-甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80mg, 收率 63 %)。ES-API: $[M+H]^+$=949.3。

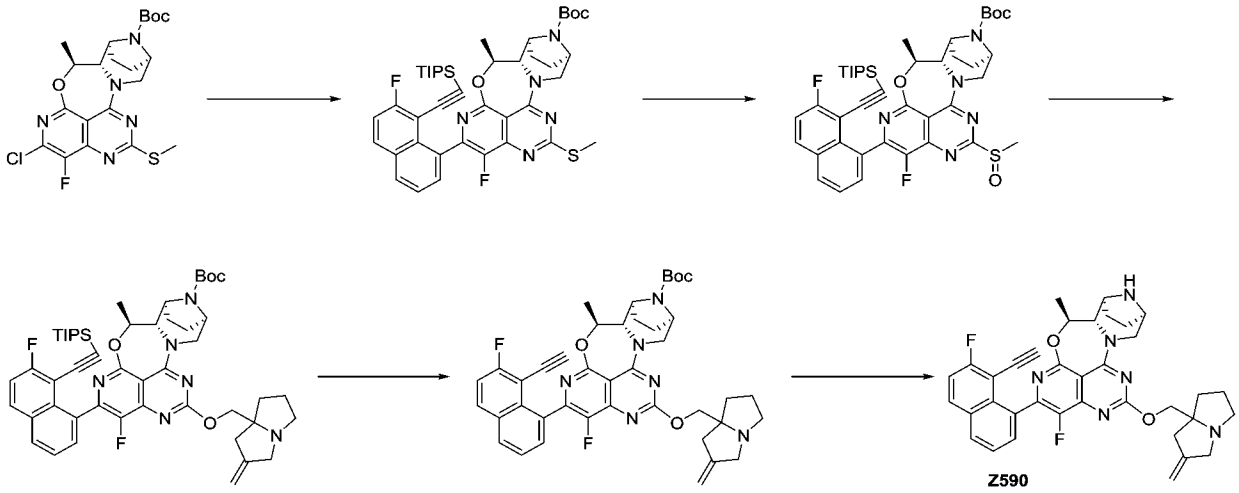
【0496】 步驟三：向(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)-甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80 mg, 0.084 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(3.0 mL)溶液中加入氟化銫(40 mg, 0.26 mmol)，室溫下攪拌反應 0.5 小時。反應完畢，過濾，經製備 HPLC(三氟乙酸法)得到(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二亞甲

基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(60mg, 收率: 90.2%)。ES-API: $[M+H]^+$=793.1。

【0497】 步驟四：將(5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(60mg, 0.076 mmol)和乙腈(2.0mL)和 4M 鹽酸/二氧六環溶液(0.500mL, 2.000mmol)，反應液在 0°C 下反應 1 小時。用飽和碳酸氫鈉調 pH 至 8，濃縮，過濾，經製備 HPLC(甲酸法 1)得到 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-dimethylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-ethynyl-6-fluoronaphthalen-2-ol) (Z553, 37mg, 收率: 75.1%, 甲酸鹽)。ES-API:$[M+1]^+$=649.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.85 (dt, J = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 7.41 -7.06 (m, 3H), 5.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 4H), 4.68 -4.43 (m, 3H), 4.28 -3.85 (m, 5H), 3.74 -3.38 (m, 3H), 3.33 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.00 -2.84 (m, 2H), 2.72 (d, J =

16.6 Hz, 2H), 2.02 (dd, J = 56.2, 44.8 Hz, 4H), 1.59 (t, J = 6.2 Hz, 3H).

【0498】 實施例 24 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯 (Z590)



【0499】 步驟一：氮氣保護下，叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(150mg, 0.311 mmol)，((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(211 mg, 0.466mmol)，磷酸鉀(132 mg, 0.62 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(23 mg, 0.031 mmol)溶解於四氫呋喃(6.0mL)和水(1.5 mL)中，反應混合物加熱至微波 80℃ 攪拌 40 分鐘。LCMS 檢測反應完全，減壓濃縮反應液，粗品經矽膠柱層析純化(二氯甲烷：甲醇=20:1)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-

基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(290 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 772.3。

【0500】 步驟二:叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(290 mg, 粗品)溶解於二氯甲烷(10.0mL),冰水浴下,加入間氯過氧苯甲酸(70 mg, 0.406mmol),冰水浴反應 30 分鐘,LCMS 檢測反應完全,反應液加入二氯甲烷(20 mL)稀釋,用飽和亞硫酸鈉溶液(15 mLX2),飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌,經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(280 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 788.3。

【0501】 步驟三:將(2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(25mg, 0.163 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5.0mL),冰水浴下,加入氫化鈉(13mg, 0.326 mmol),冰水浴下反應 30 分鐘,將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(41.0mg, 0.052mmol)的四氫呋喃(2.0mL)溶液滴加到上述反應液中,室溫反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全,反應液加入乙酸乙酯(80 mL)稀釋,用飽和

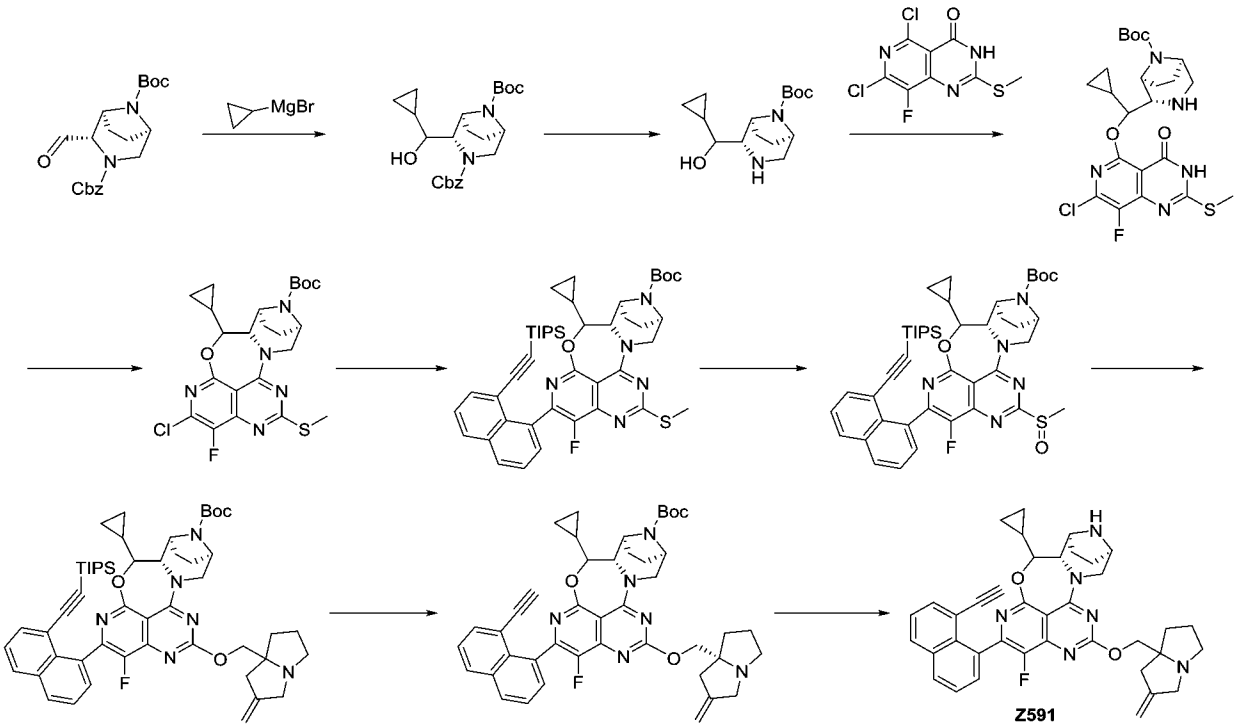
氯化銨溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(60 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((2-亞甲基四氫)-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(65 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 877.4。

【0502】 步驟四：將氟化銫(160mg, 1.053mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((2-亞甲基四氫)-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(65mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(3.0mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(60 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(60mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((2-亞甲基四氫)-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(70mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 721.2。

【0503】 步驟五：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(2mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((2-亞甲基四氫)-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘

并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(70mg, 粗品)的乙腈(5.0mL)溶液中，反應混合物在 0 ºC 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-((2-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z590, 5.05mg, 5 步總收率: 15.6%)。ES-API: $[M+H]^+$= 621.3。

【0504】 實施例 25 合成(5S,5aS,6S,9R)-5-環丙基-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯 (Z591)



【0505】 步驟一：將 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸 3-苄基酯(1100mg, 2.938mmol)溶於乾燥四氫呋喃(15mL)，氮氣保護，降溫至-78℃滴加 1M 環丙基溴化鎂的四氫呋喃溶液(4.4mL)，-78℃反應 2 小時。加入飽和氯化銨溶液(5mL)，乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/石油醚=1:2)得 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-((S)-環丙基(羥基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯(1200mg，收率: 98.07%)。ES-API:$[M-18+H]^+$=399.3。

【0506】 步驟二：將 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-((S)-環丙基(羥基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯(1223mg, 2.938mmol)溶於甲醇(20mL)和氨甲醇(10.0mL, 7M)加入鈀碳(10%)(500mg)，氫氣氛下，室溫反應 2 小時。過濾，濃縮，粗品經製備薄層層析純化(二氯甲烷/甲醇=10:1)得(1S,2S,5R)-2-((S)-環丙

基(羥基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(916mg, 粗品)。

【0507】 步驟三：在 0 °C 下向氫化鈉(60%分散在油中)(370 mg, 9.25mmol)的四氫呋喃(20 mL)懸浮液中加入(1S,2S,5R)-2-((S)-環丙基(羥基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(516mg, 1.827mmol)，在該溫度下攪拌 30 分鐘。加入 5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 4(3H)-酮(1025mg, 3.66 mmol)並在室溫下加熱攪拌 1 小時。完全反應後，用水淬滅並用二氯甲烷/甲醇(10:1, 80 mLX3)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到產物叔丁基(1S,2S,5R)-2-((S)-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)(環丙基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(700mg, 收率:72.82%)。ES-API:$[M+H]^+$=526.0。

【0508】 步驟四：向叔丁基(1S,2S,5R)-2-((S)-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)(環丙基)甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(700mg, 1.331mmol)和 N,N-二異丙基乙二胺(516mg, 3.992mmol)的二氯甲烷(40mL)溶液中加入 1-丙基磷酸酐(50% 乙酸乙酯)(1.27g, 3.992 mmol)並在室溫下攪拌 3 小時。用水淬滅並用二氯甲烷(100mLX2)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗品經矽膠柱層析[石油醚:乙酸乙酯=100:0~70:30,(v/v)]純化得叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-5-環丙烷-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(200mg, 收率: 29.58%)。

ES-API:$[M+H]^+$=508.2。

【0509】 步驟五：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-5-環丙烷-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80.0mg,0.157mmol)和三異丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷(150mg, 0.345mmol)的四氫呋喃(9mL)和水(2 mL)中加入磷酸鉀(130 mg, 0.613mmmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(20 mg,0.027mmol)，氮氣鼓泡 3 分鐘並在微波 80℃下反應 40 分鐘。反應完畢，乙酸乙酯(80 mLX2)和飽和食鹽水(60 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品過矽膠柱層析(0-4% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-5-環丙基-1-氟-12-(甲硫基)-2-(8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(150mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=780.3。

【0510】 步驟六：在 0°C 下，向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-5-環丙基-1-氟-12-(甲硫基)-2-(8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(150mg, 粗品)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(45mg, 0.262 mmol)。冰水浴攪拌 1 小時。加入二氯甲烷(80mL)稀釋，10%強氧化鈉(10.0mLX2)洗滌。有機層用無水硫酸鈉乾燥並濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-5-環丙

基-1-氟-12-(甲基亞磺醯基)-2-(8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(160g, 粗品)。ES-API:$[M+H]^+$=796.3。

【0511】步驟七：0℃下，向氫化鈉(60%分散在油中)(40.0mg, 0.978mmol)的四氫呋喃溶液中加入(2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(75mg, 0.489 mmol)。室溫攪拌反應 30 分鐘。冷卻至 0℃，加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-5-環丙基-1-氟-12-(甲基亞磺醯基)-2-(8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(100 mg, 0.20 mmol)四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 1 小時。用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水(80mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析(0-5% 甲醇/二氯甲烷)純化得到產物叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-5-環丙基-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(190mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=885.5。

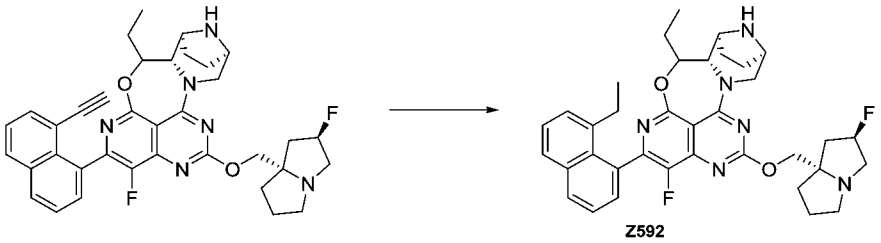
【0512】步驟八：向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-5-環丙基-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(190mg, 粗品)的

N,N-二甲基甲醯胺(10.0mL)溶液中加入氟化銫(480mg, 3.158 mmol)，室溫下攪拌反應 1.5 小時。有機相用飽和食鹽水(80mLX5)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-5-環丙基-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(210mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=729.3。

【0513】 步驟九：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-5-環丙基-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(210mg,粗品)和乙腈(10.0mL)和 4M 鹽酸/二氧六環溶液(2.0mL, 8.000mmol)，反應液在 0 ºC 下反應 1 小時。反應液濃縮，粗品用製備 HPLC(甲酸法 1)得到(5S,5aS,6S,9R)-5-環丙基-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-5-cyclopropyl-2-(8-ethynylnaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-((2-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z591, 甲酸鹽，22mg, 收率: 19.3%)，黃色固體。ES-API:$[M+1]^+$=629.3。

【0514】 **實施例 26 合成(5S,5aS,6S,9R)-5-乙基-2-(8-乙基萘-1-**

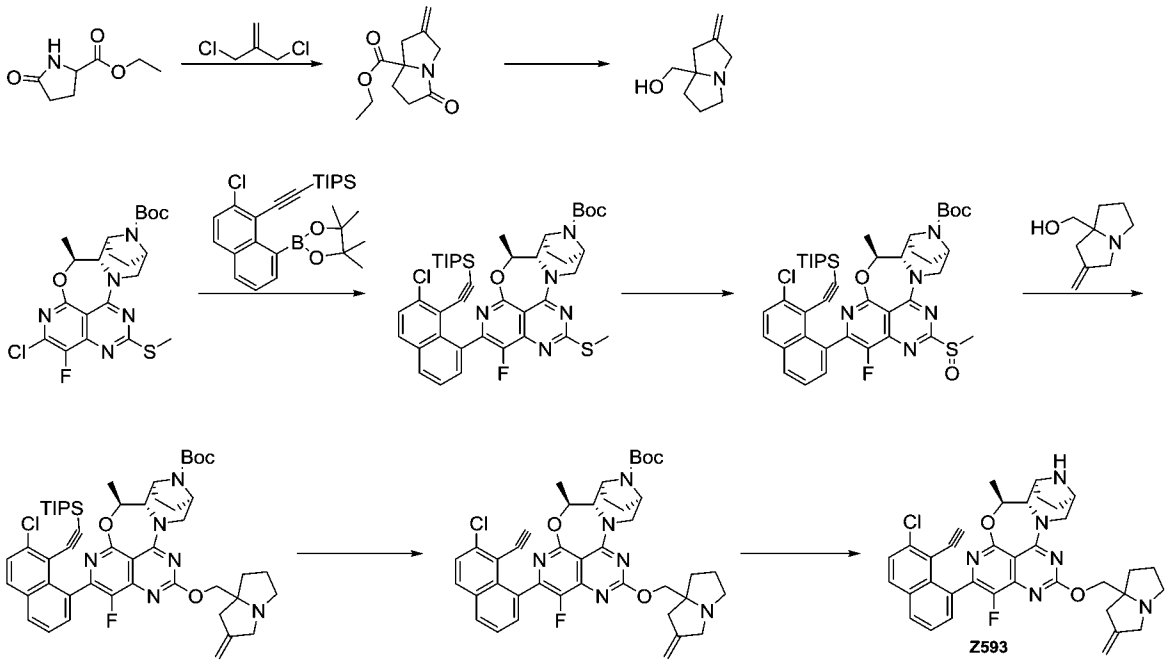
基)-1-氟-12-((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯 (Z592)



【0515】 步驟一：將(5S,5aS,6S,9R)-5-乙基-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯(20 mg, 2.07mmol)溶於甲醇(5.0mL)，加入鈀碳(10%)(10mg)，氫氣下反應 1 小時。反應液過濾，濃縮。粗產品經製備 HPLC(甲酸法 1)製備得(5S,5aS,6S,9R)-5-乙基-2-(8-乙基萘-1-基)-1-氟-12-((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-5-ethyl-2-(8-ethylnaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z592, 12mg, 收率61.5%, 甲酸鹽)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=627.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63 -7.25 (m, 4H), 5.52 (d, *J* = 51.2 Hz, 2H), 4.69 -4.26 (m, 4H), 4.11 -3.59 (m, 5H), 3.42 -3.23 (m, 2H), 2.79 -1.72 (m, 14H), 1.15 (t,

J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (dt, *J* = 45.5, 7.5 Hz, 3H).

【0516】 實施例 27 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(7-氯-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z593)



【0517】 步驟一：5-氧代吡咯烷-2-羧酸乙酯(10g,63.69mmol)，3-氯-2-(氯甲基)丙-1-烯(12.64 g, 101.9 mmol)溶於四氫呋喃(50mL)中，-40℃加入 1M 雙三甲基矽基胺基鋰(127mL)，升至室溫反應 16 小時。加入氯化銨溶液(50mL)淬滅反應，乙酸乙酯萃取(50mLx1)，有機相食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經柱層析純化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到產品 2-亞甲基-5-氧代四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(4.2g, 收率: 31.56%)。ES-API: $[M+H]^+$= 210.1。

【0518】 步驟二：四氫鋁鋰(1.52g, 40.15mmol)溶於四氫呋喃(20mL)，冷卻至 0℃，滴加 2-亞甲基-5-氧代四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-

羧酸乙酯(4.2g, 20.07mmol)的四氫呋喃(20mL)溶液，加熱至 70℃反應 3 小時，反應液加水(1.5mL)，15%氫氧化鈉水溶液(1.5mL)，水(4.5mL)淬滅，過濾，濃縮得到粗產物(2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)-甲醇(2.5g, 收率：81.29%)。ES-API: $[M+H]^+$= 154.1。

【0519】 步驟三：氮氣保護下，叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(100 mg, 0.21 mmol)，((2-氯-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(3589 mg, 0.84 mmol)，磷酸鉀(132 mg, 0.62 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(23 mg, 0.031 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)和水(1 mL)中，反應混合物 80℃微波攪拌 40 分鐘。LCMS 檢測反應完全，減壓濃縮反應液，粗品經矽膠柱層析純化(二氯甲烷：甲醇=20:1)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(7-氯-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(98 mg, 收率: 60 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 788.3。

【0520】 步驟四：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(7-氯-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(98 mg, 0.12 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，冰水浴下，加入間氯過氧苯甲酸(25 mg, 0.15 mmol)，室溫反應 30 分鐘。LCMS 檢測

反應完全，反應液加入二氯甲烷(20 mL)稀釋，用飽和亞硫酸鈉溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(7-氯-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(60 mg, 收率: 60 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 804.3。

【0521】 步驟五：將(2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(34 mg, 0.22 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(11 mg, 0.45 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(7-氯-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(60 mg, 0.075 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，室溫反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(7-氯-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(66 mg, 收率: 100%)。ES-API: $[M+H]^+$= 893.3

【0522】 步驟六：將氟化銫(112 mg, 0.74 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(7-氯-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-

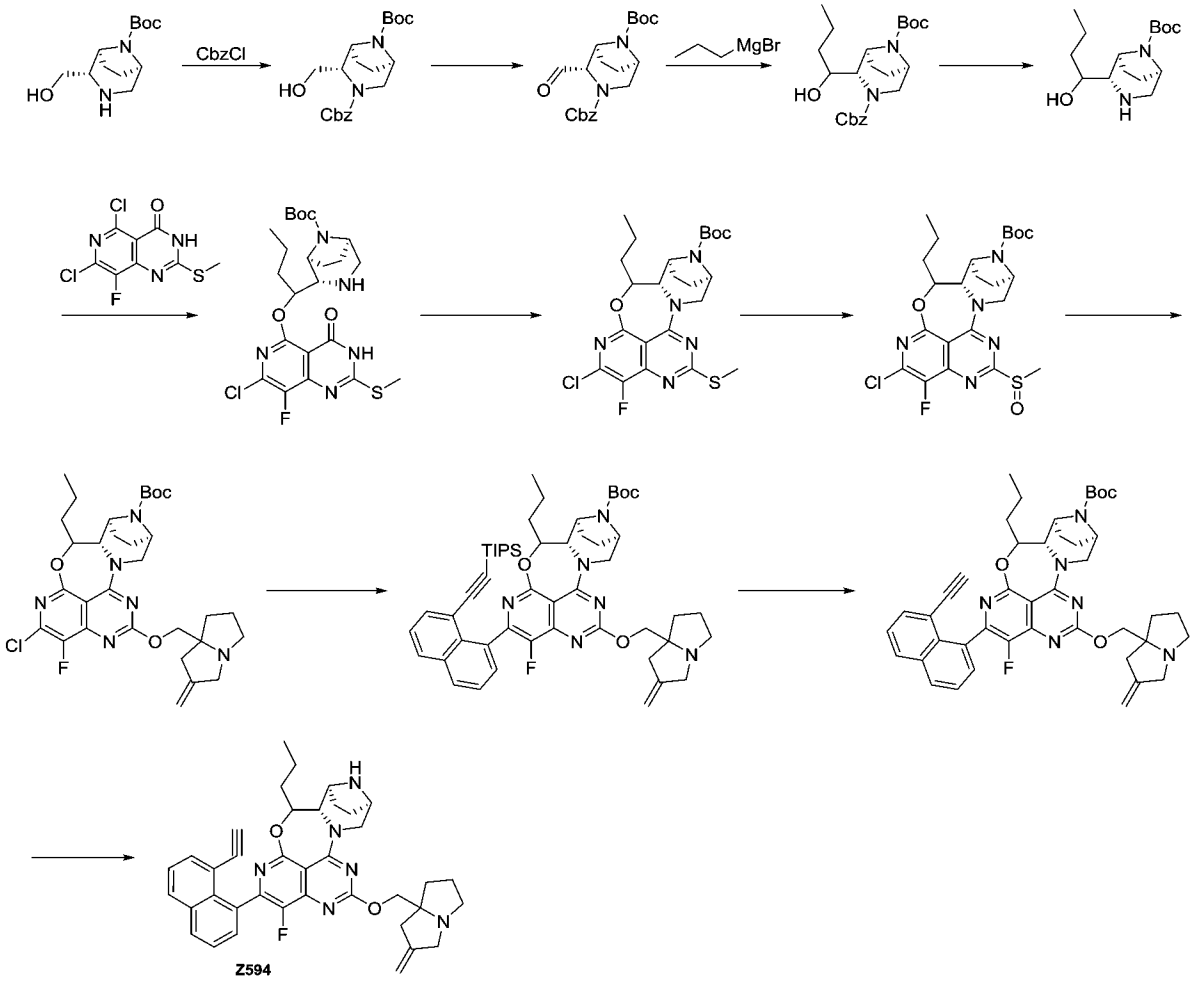
甲基-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(66 mg, 0.074 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(7-氯-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(55 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 737.2。

【0523】 步驟七：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(7-氯-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(55 mg, 0.074 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在 0 ºC 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(7-氯-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯

((5S,5aS,6S,9R)-2-(7-chloro-8-ethynylnaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-((2-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-

yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z593, 6 mg, 收率: 12 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 637.2。

【0524】 實施例 28 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-丙基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z594)



【0525】 步驟一：將(1S,2S,5R)-叔丁基 2-(羥甲基)-3,8-二氮雜環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(3.0 g,12.40mmol)溶於乙酸乙酯(30mL)和水(10mL)的混合溶液中，加入氯甲酸苄酯(2.54g,14.88mmol)和碳酸

氫鈉(2.98g,32.0mmol)，室溫攪拌過夜，加水(50mL)，乙酸乙酯(100mLX3)萃取，飽和食鹽水(20mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，柱層析純化(石油醚/乙酸乙酯=2:1)得到 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯(4.35g, 收率：93.3%)。

【0526】 步驟二：在-78℃，氮氣保護下，將二甲基亞碸(156mg,1.99mmol)的無水二氯甲烷(5.0mL)溶液慢慢滴入草醯氯(223mg, 1.75mmol)的無水二氯甲烷(10mL)中，在此溫度下攪拌 15 分鐘，3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯(300mg,0.80mmol)的無水二氯甲烷溶液(5.0mL)緩慢滴入，-78℃反應 40 分鐘，三乙胺(646mg,6.38mmol)緩慢加入，-78℃反應 1 小時。加入飽和氯化銨溶液(20mL)淬滅反應，乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得粗產品 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸 3-苄基酯(270mg, 收率：90.2%)。

【0527】 步驟三：將 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸 3-苄基酯(270mg, 0.72mmol)溶於乾燥四氫呋喃(5mL)，氮氣保護，降溫至-78℃滴加 2M 丙基溴化鎂的乙醚溶液(0.54 mL)。-78℃反應 2 小時，加入飽和氯化銨溶液(10mL)，乙酸乙酯萃取，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，薄層層析純化(乙酸乙酯/石油醚=1:3)得 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羥基丁基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯(180mg，收率：59.8%)。

【0528】 步驟四：將 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羥基丁基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸酯(180mg, 0.43mmol)溶於甲醇(4 mL)，加入鈀碳(10%)(30mg)，氫氣常溫反應 2 小時。過濾，濃縮得(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羥基丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(90mg, 收率：73.8%)。

【0529】 步驟五：在 0 °C 下向氫化鈉(60% 分散在油中)(40 mg, 0.95 mmol)的四氫呋喃(5.0 mL)懸浮液中加入(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羥基丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(90 mg, 0.32 mmol)，並在該溫度下攪拌 10 分鐘。加入 5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 4(3H)-酮(112mg, 0.40 mmol)，在 40°C 下加熱攪拌 1 小時。完全反應後用水淬滅，用二氯甲烷/甲醇(10:1, 25 mLX3)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥，旋乾得叔丁基(1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(120mg, 收率: 71.0%)。

【0530】 步驟六：向叔丁基(1S,2S,5R)-2-((S)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)丁基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(120mg, 0.23mmol)和 N,N-二異丙基乙二胺(85 mg, 0.69mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入三吡咯烷基溴化鏻六氟磷酸鹽(215 mg, 0.46 mmol)並在室溫下攪拌 16 小時。用水淬滅並用二氯甲烷萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，矽膠柱層析純化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得叔丁基

(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-丙基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80 mg, 收率: 70.1%)。

【0531】 步驟七：在 0°C 下，向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-丙基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80 mg, 0.16mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(36 mg, 0.20 mmol)。室溫攪拌 1 小時。加入二氯甲烷(30mL)稀釋，10%氫氧化鈉(5.0mLX2)洗滌。有機層用無水硫酸鈉乾燥並濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-丙基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(78mg, 收率: 95.0%)。

【0532】 步驟八：0℃下，向氫化鈉(60% 分散在油中)(15 mg, 0.36 mmol)的四氫呋喃溶液中加入(2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(43 mg, 0.28 mmol)。室溫攪拌反應 10 分鐘。冷卻至 0℃，加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-丙基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80 mg, 0.16 mmol)四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 1 小時。用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析純化(0-5% 甲醇/二氯甲烷)得叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-5-丙基-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-

7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (40mg, 收率: 41.1%)。ES-API: $[M+H]^+$=607.3。

【0533】 步驟九：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-5-丙基-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(40.0mg, 0.066mmol)和三異丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷(56mg, 0.13mmol)的四氫呋喃(6 mL)和水(1.0 mL)中加入磷酸鉀(34 mg, 0.16mmmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(15 mg)，氮氣鼓泡並在 60℃下反應 2 小時。反應完畢，乙酸乙酯(30 mLX2)和飽和食鹽水(10 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析純化(0-4% 甲醇/二氯甲烷)得叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-丙基-2-(8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(38mg, 收率: 61.3%)。

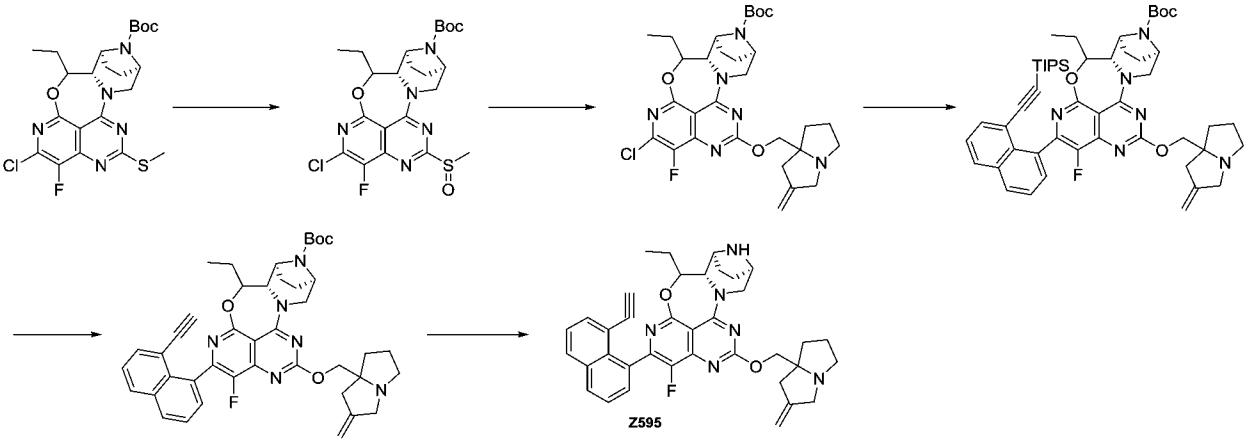
【0534】 步驟十：向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-丙基-2-(8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(38mg, 0.043 mmol)的N,N-二甲基甲醯胺(3.0mL)溶液中加入氟化銫(40mg, 0.26 mmol)，

室溫下攪拌反應 0.5 小時。反應完畢，過濾，經製備 HPLC(三氟乙酸法)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-丙基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(25mg, 收率: 79.0%)。

【0535】 步驟十一：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-丙基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(25mg, 0.034 mmol)的乙腈(2.0mL)和 4M 鹽酸/二氧六環溶液(0.500mL, 2.000mmol)，反應液在 0°C 下反應 1 小時。濃縮，粗品用製備 HPLC(甲酸法 1)得到(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-丙基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynylnaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-((2-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-propyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z594, 12mg, 收率: 55.6%, 甲酸鹽)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=631.3。

【0536】 實施例 29 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-乙基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基

萘并[1,8-ab]庚烯 (Z595)



【0537】 步驟一：在 0°C 下，向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-乙基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(100 mg, 0.20mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(61 mg, 0.30 mmol)，室溫攪拌 1 小時。加入二氯甲烷(50mL)稀釋，10%氫氧化鈉(5.0mLX2)洗滌。有機層用無水硫酸鈉乾燥並濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-乙基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(100mg, 收率：94.8%)。

【0538】 步驟二：0℃下，向氫化鈉(60% 分散在油中)(20 mg, 0.51 mmol)的四氫呋喃溶液中加入(2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(52 mg, 0.34 mmol)。室溫攪拌反應 10 分鐘。冷卻至 0℃，加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-乙基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(100 mg, 0.19 mmol)四氫呋喃溶液(5 mL)。

0℃下攪拌反應 1 小時。用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析純化(0-5% 甲醇/二氯甲烷)得叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-5-乙基-1-氟-12-((2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(40mg, 收率: 35.0%)。

【0539】 步驟三：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-5-丙基-1-氟-12-((2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(40.0mg,0.067mmol)和三異丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷(56mg,0.13mmol)的四氫呋喃(6 mL)和水(1.0 mL)中加入磷酸鉀(34 mg, 0.16mmmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(15 mg)，氮氣鼓泡並在 60℃下反應 2 小時。反應完畢，乙酸乙酯(30 mLX2)和飽和食鹽水(10 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析純化(0-4% 甲醇/二氯甲烷)得叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-乙基-2-(8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(38mg, 收率: 64.4%)。

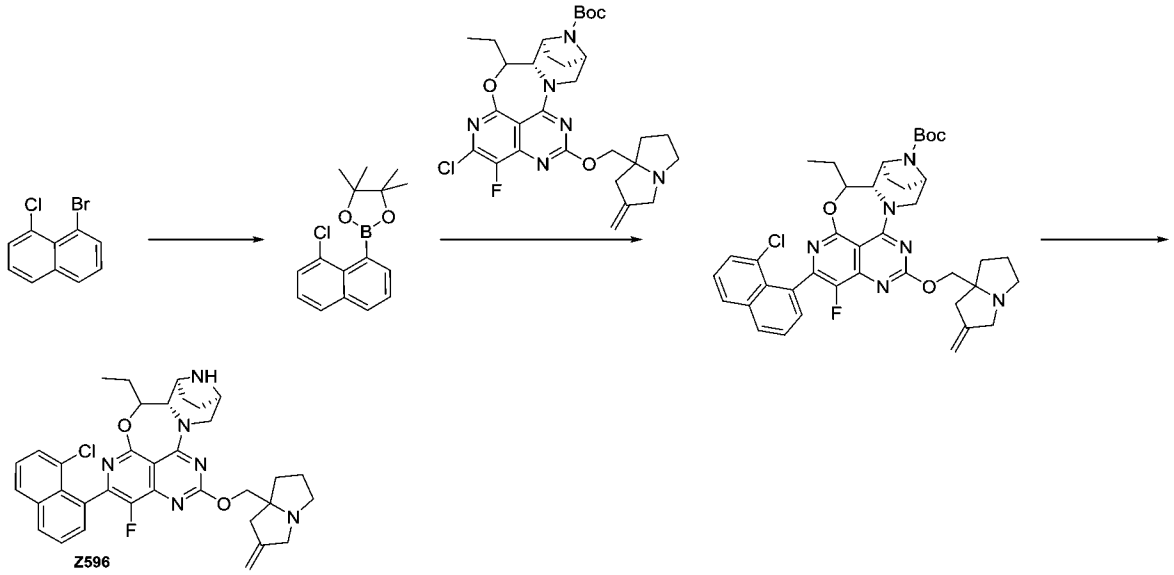
【0540】 步驟四：向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((2-亞甲基四氫

-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-乙基-2-(8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(38mg, 0.043 mmol)的N,N-二甲基甲醯胺(3.0mL)溶液中加入氟化銫(40mg, 0.26 mmol)。室溫下攪拌反應 0.5 小時。反應完畢，過濾，製備 HPLC(三氟乙酸法)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-5-乙基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(25mg, 收率:79.0%)。

【0541】 步驟五：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-乙基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(25mg, 0.035 mmol)的乙腈(2.0mL)和 4M 鹽酸/二氧六環溶液(0.500mL, 2.000mmol)，反應液在 0°C 下反應 1 小時。反應液濃縮，粗品用製備 HPLC(甲酸法 1)得到(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-乙基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-5-ethyl-2-(8-ethynylnaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-((2-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z595, 12mg, 收率: 55.6%, 甲

酸鹽)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=617.3。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (dd, *J* = 17.3, 9.4 Hz, 2H), 7.83 -7.43 (m, 4H), 5.37 (d, *J* = 84.9 Hz, 3H), 4.78 -4.50 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 38.6, 24.6 Hz, 3H), 3.76 (dd, *J* = 64.3, 10.2 Hz, 4H), 3.54 -3.11 (m, 2H), 3.02 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.45 -1.70 (m, 10H), 1.16 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0542】 實施例 30 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯萘-1-基)-5-乙基-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z596)



【0543】 步驟一：將 1-溴-8-氯萘(500 mg, 2.07mmol)溶於無水二氧六環(5.0mL)，加入聯硼酸頻那醇酯(631mg, 2.48mmol)，1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈀(151mg, 0.207mmol)，醋酸鉀(282mg, 4.14mmol)，氮氣保護下 90℃反應 12 小時。反應液過濾，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(0-20% 乙酸乙酯/石油醚)得 2-(8-氯萘-1-

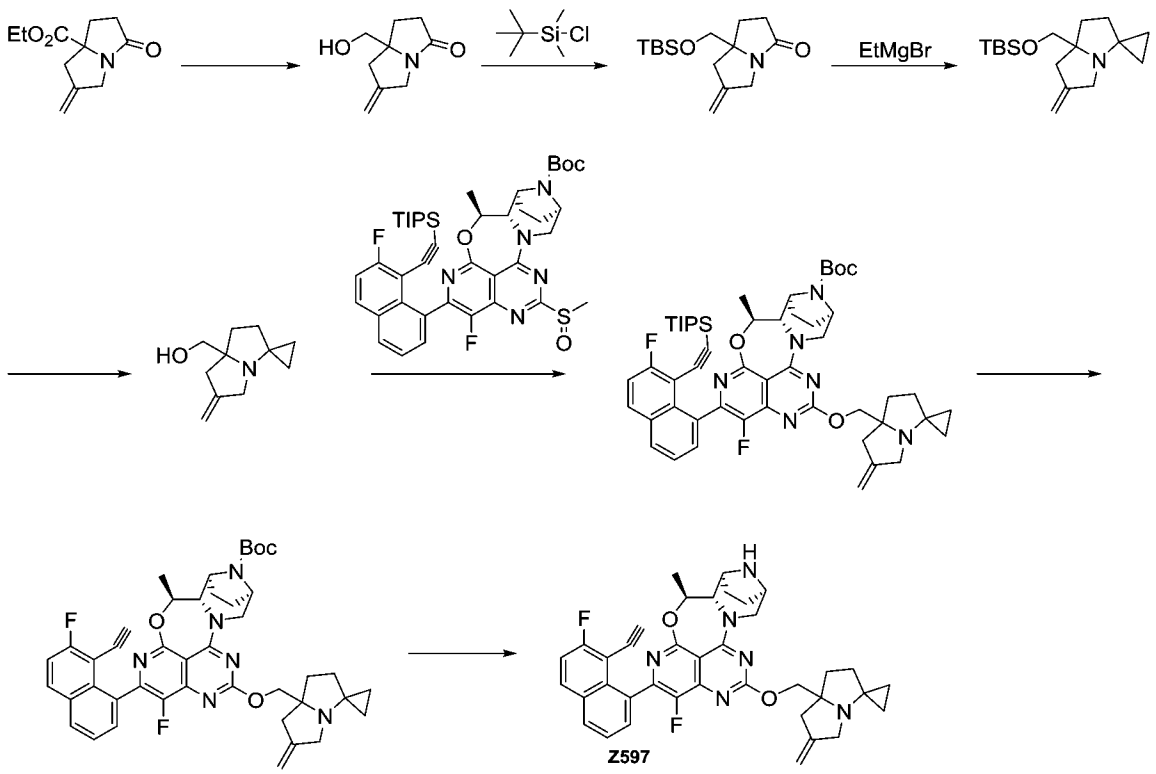
基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(300mg, 收率:50.2%)。

【0544】 步驟二：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-5-乙基-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(40.0mg, 0.067mmol)和 2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(56mg, 0.13mmol)的四氫呋喃(6 mL)和水(1.0 mL)中加入磷酸鉀(34 mg, 0.16mmmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(15 mg)，氮氣鼓泡並在 60℃下反應 2 小時。反應完畢，乙酸乙酯(30 mLX2)和飽和食鹽水(10 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析純化(0-4% 甲醇/二氯甲烷)得叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯萘-1-基)-5-乙基-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(38mg, 收率: 64.4%)。

【0545】 步驟三：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯萘-1-基)-5-乙基-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-5a，6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a，11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(38mg, 0.052 mmol)的乙腈(2.0mL)和 4M鹽酸/二氧六環溶液(0.500mL, 2.000mmol)，反應液在 0°C 下反應 1 小時。反應液濃縮，粗品用製備 HPLC(甲酸法 1)得到(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯萘-1-基)-5-乙基-1-氟-12-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-

3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-chloronaphthalen-1-yl)-5-ethyl-1-fluoro-12-((2-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z596, 12mg, 收率:36.8%, 甲酸鹽),黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=627.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.82 -7.40 (m, 4H), 5.49 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.57-4.37 (m, 4H), 4.16 -3.59 (m, 4H), 3.52 -3.13 (m, 2H), 3.06 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.45 -1.70 (m, 10H), 1.16 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H).

【0546】 實施例 31 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((6'-亞甲基四氫螺環[環丙基-1,3'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z597)



【0547】 步驟一：氮氣保護下，向圓底燒瓶中加入 2-亞甲基-5-氧代四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(1.5 g, 7.17 mmol)，四氫呋喃(15 mL)。冷至 0℃，向上述溶液中滴加硼氫化鋰溶液(9 mL, 18 mmol, 2M 四氫呋喃)。滴加完畢，在 0℃下攪拌 30 分鐘。室溫下再攪拌 20 分鐘。冷至 0℃，向其中滴加 2M 鹽酸(10mL)至沒有氣泡產生。向其中加入 2M 氫氧化鈉水溶液(30 mL)至溶液澄清。二氯甲烷/異丙醇(3:1, 50 mLX3)萃取。有機相無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到 7a-(羥甲基)-6-亞甲基六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(1.05 g, 收率: 87%)，無色油狀物。ES-API: $[M+H]^+$=168.1。

【0548】 步驟二：向圓底燒瓶中加入氫化鈉(595 mg, 14.87 mmol)和四氫呋喃(20 mL)。氮氣保護下，冷至 0℃。攪拌下，向上述反應液中滴加 7a-(羥甲基)-6-亞甲基六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(1g, 5.95 mmol)的四氫呋喃溶液(2 mL)。0℃下攪拌 10 分鐘，向上述反應液

中加入叔丁基氯二甲基矽烷(1.3 g, 8.93 mmol)，室溫下攪拌 1 小時。反應液中加入飽和氯化銨水溶液(50 mL)，乙酸乙酯萃取(50 mLX3)。有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(二氯甲烷/石油醚：0-100%)得到 7a-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-6-亞甲基六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(750 mg, 收率：44%)，無色油。ES-API: $[M+H]^+$=282.3。

【0549】 步驟三：氮氣保護下，向反應瓶中加入四異丙氧基鈦(1.3g, 4.62 mmol)和四氫呋喃(10 mL)，冷至-70℃。攪拌下，向上述反應液中滴加乙基溴化鎂溶液(9.24mL, 9.24 mmol, 1M 四氫呋喃)。在-70℃下攪拌 5 分鐘。向上述反應液中滴加 7a-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-6-亞甲基六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(650 mg, 2.31 mmol)的四氫呋喃溶液(3 mL)，攪拌 20 分鐘後，撤去冰浴。室溫下攪拌 2 小時。向反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)，乙酸乙酯萃取(50 mLX3)。有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-50%)得到 7a'-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-6'-亞甲基六氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯嗪](200 mg, 收率：29%)，黃色油狀物。ES-API: $[M+H]^+$=294.3。

【0550】 步驟四：向反應瓶中加入 7a'-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-6'-亞甲基六氫螺[環丙烷-1,3'-吡咯嗪](200 mg, 0.68 mmol)，甲醇(1 mL)和 4M 氯化氫/二氧六環溶液(3 mL)。反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液濃縮，得到(6'-亞甲基四氫螺[環丙烷-1,3'-

吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲醇(122 mg, 粗品)，不經純化直接用於下一步反應。ES-API: $[M+H]^+$=180.2。

【0551】 步驟五：將(6'-亞甲基四氫螺環[環丙烷-1,3'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲醇(34 mg, 0.19 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(15 mg, 0.38 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(50 mg, 0.063 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 40℃反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((6'-亞甲基四氫螺環[環丙基-1,3'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)-甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(26 mg, 收率: 46%)。ES-API: $[M+H]^+$=903.4。

【0552】 步驟六：將氟化銫(44 mg, 0.29 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((6'-亞甲基四氫螺環[環丙基-1,3'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(26 mg, 0.029 mmol)的 N,N-二甲基

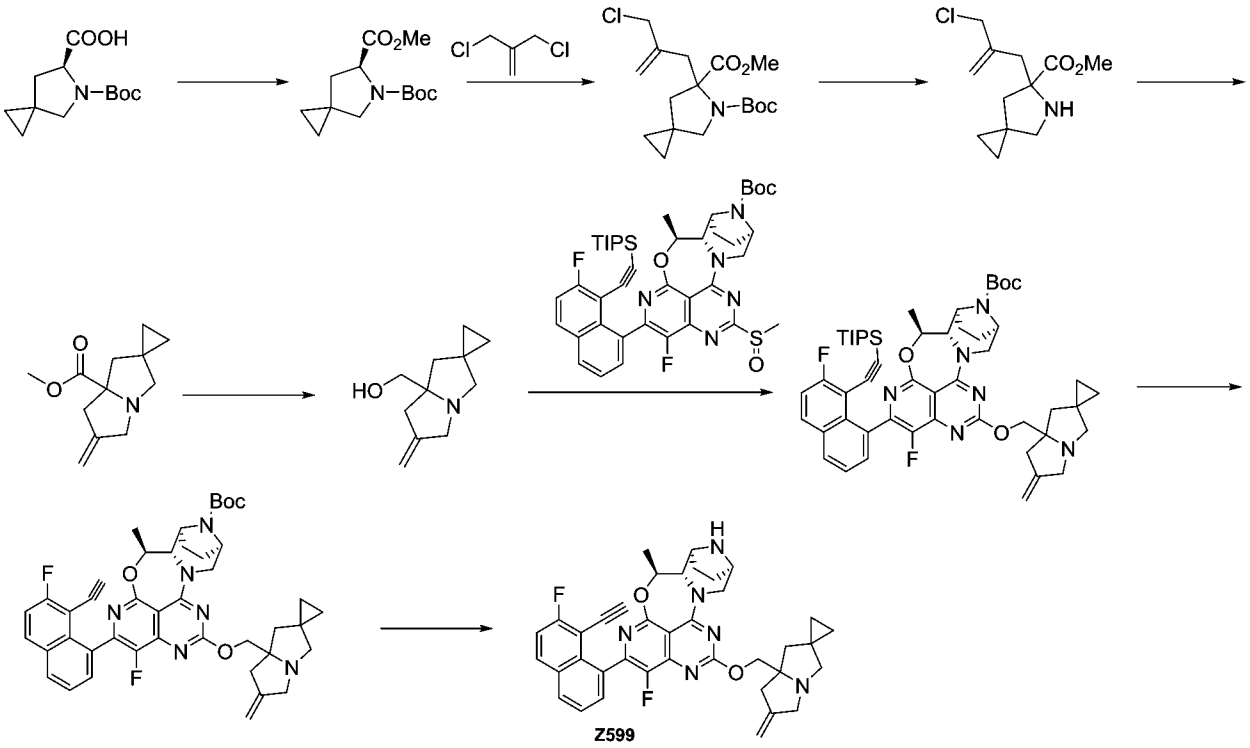
甲醯胺(1.5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((6'-亞甲基四氫螺環[環丙基-1,3'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(22 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 747.3。

【0553】 步驟七：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((6'-亞甲基四氫螺環[環丙基-1,3'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(22 mg, 0.029 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((6'-亞甲基四氫螺環[環丙基-1,3'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-((6'-methylenetetrahydrospiro[cyclopropane-1,3'-pyrrolizin]-7a'(5'H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-

ab]heptalene) (Z597, 5 mg, 收率: 26 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 647.3。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 -8.03 (m, 2H), 7.68 -7.54 (m, 2H), 7.49 -7.36 (m, 1H), 5.42 -5.33 (m, 1H), 4.97 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.45 -4.31 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.64 -3.58 (m, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.49 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.23 -3.14 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.63 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.39 -2.28 (m, 1H), 2.27 -2.16 (m, 1H), 2.13 -1.97 (m, 2H), 1.93 -1.70 (m, 3H), 1.61 -1.53 (m, 4H), 1.03 -0.95 (m, 1H), 0.95 -0.85 (m, 1H), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.53-0.49 (m, 1H).

【0554】 實施例 32 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((6'-亞甲基二氫-1'H,3'H-螺環[環丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z599)



【0555】 步驟一：冰水浴下，將碳酸鉀(8.6 g, 62.25 mmol)和碘甲

烷(3.8mL, 62.25 mmol)加入到(S)-5-(叔丁氧羰基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-羧酸(10g, 41.5 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)溶液中，室溫攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應完全，過濾，乙酸乙酯洗滌，濾液減壓濃縮，得 5-(叔丁基)6-甲基(S)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸酯(11.2g, 收率: 71%)。ES-API: $[M-55]^+$= 200.1。

【0556】 步驟二：氮氣保護下，5-(叔丁基)6-甲基(S)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸酯(5.0 g, 20 mmol)溶解於無水四氫呋喃(50mL)，混合物置於乾冰-丙酮浴中。雙三甲基矽基胺基鋰溶液(30 mL, 30 mmol, 1 M in THF)緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 1 小時，將 3-氯-2-氯甲基丙烯(12.4 g, 100 mmol)的無水四氫呋喃(20 mL)溶液通過注射器緩慢加到上述溶液中，反應液在-78 ºC 繼續攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，飽和氯化銨溶液(50 mL)淬滅反應，乙酸乙酯萃取(50 mLX3)，有機相用飽和食鹽水洗(50 mLX3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=20:1)得到 5-(叔丁基)6-甲基(R)-6-(2-(氯甲基)烯丙基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸酯(5.2g, 收率: 75 %)。ES-API: $[M-55]^+$= 288.1。

【0557】 步驟三：室溫下，將 4M 鹽酸/二氧六環溶液(15mL)緩慢加入到 5-(叔丁基)6-甲基(R)-6-(2-(氯甲基)烯丙基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-5,6-二羧酸酯(5.2g, 15 mmol)的乙腈(15 mL)溶液中，室溫攪拌 0.5 小時，LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮，得到(R)-6-(2-(氯甲基)烯丙基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-羧酸甲酯(3.65 g, 收率:

100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 244.1。

【0558】 步驟四：室溫下，將碳酸氫鈉(6.3 g, 75 mmol)和碘化鉀(250 mg, 1.5 mmol)加入到(R)-6-(2-(氯甲基)烯丙基)-5-氮雜螺[2.4]庚烷-6-羧酸甲酯(3.65g, 15 mmol)的乙腈(50 mL)溶液中，室溫攪拌1.5 小時。LCMS 檢測反應完全，過濾，乙腈洗滌，濾液減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=15:1)得到 6'-亞甲基二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-羧酸甲酯(3.1 g, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 208.2。

【0559】 步驟五：氮氣保護下，6'-亞甲基二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-羧酸甲酯(3.1g, 15 mmol)溶解於無水四氫呋喃(50mL)，混合物置於冰水浴中，四氫鋁鋰溶液(30 mL, 30 mmol, 1 M in THF)緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，加入十水硫酸鈉(3.2 g)淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾，濾液減壓濃縮，得到(6'-亞甲基二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲醇(2.7 g, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 180.3。

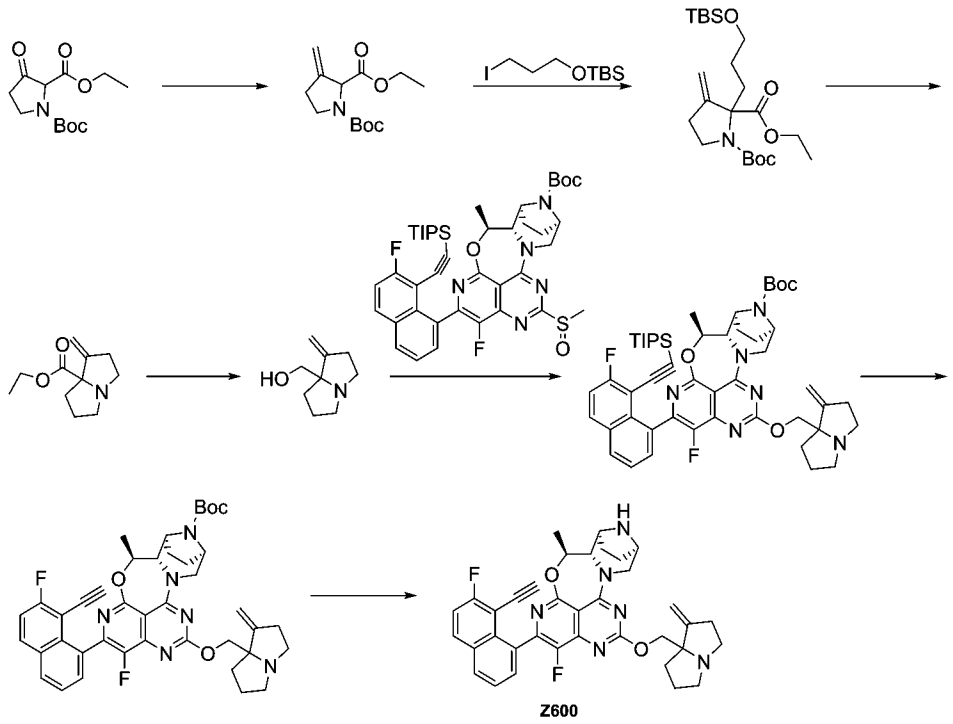
【0560】 步驟六：將((6'-亞甲基二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲醇(34 mg, 0.19 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(15 mg, 0.38 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽

(50 mg, 0.063 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 40℃反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((6'-亞甲基二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(57 mg, 收率: 100%)。ES-API: $[M+H]^+$= 903.4。

【0561】步驟七：將氟化銫(94 mg, 0.62 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((6'-亞甲基二氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(57 mg，0.062 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((6'-亞甲基二氫-1'H,3'H-螺環[環丙基-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(46 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 747.3。

【0562】 步驟八：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((6'-亞甲基二氫-1'H,3'H-螺環[環丙基-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(46 mg, 0.062 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((6'-亞甲基二氫-1'H,3'H-螺環[環丙烷-1,2'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-((6'-methylenedihydro-1'H,3'H-spiro[cyclopropane-1,2'-pyrrolizin]-7a'(5'H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene)(Z599, 5 mg, 收率: 12 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 647.3。

【0563】 實施例 33 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z600)



【0564】 步驟一：甲基三苯基溴化膦(10.41g, 29.15 mmol)加入四氫呋喃(200 mL)中，冷卻至 0℃。在氮氣氛圍下，0℃條件下，向上述混合物中加入叔丁醇鉀的四氫呋喃溶液(29.15mL, 29.15 mmol, 1M)，加入完畢後，反應升至室溫攪拌 1 小時。1-(叔丁基)2-乙基 3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸酯(3.0g, 12.82 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)中，在氮氣氛圍下，緩慢加入上述反應液中。滴加完畢後，在室溫下繼續攪拌 3 小時。向反應液中加入飽和氯化銨(30 mL)，乙酸乙酯(100 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(200mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0%-8%)純化得到 1-(叔丁基)2-乙基 3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(2.0g, 收率: 61.6%)，無色透明液體。ES-API: $[M-Boc+H]^+$=200.1。

【0565】 步驟二：1-(叔丁基)2-乙基 3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(0.5g, 1.96 mmol)，叔丁基(3-碘丙氧基)二甲基矽烷(3.0 g, 9.99

mmol)，碳酸鉀(1.61 g, 11.61 mmol)和 *N*, *N*-二甲基甲醯胺(40 mL)的混合物，在室溫下，氮氣保護下，攪拌過夜。反應液中加入水(100 mL)，乙酸乙酯(100 mLX4)萃取。飽和食鹽水(200 mLX3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-10%)純化得到 1-(叔丁基)2-乙基 2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(720 mg, 收率: 86%)，無色透明油狀液體。ES-API: $[M-Boc+H]^+$=350.2。

【0566】 步驟三：冰水浴下，將 1-(叔丁基)2-乙基 2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(720mg, 1.682 mmol)溶於二氯甲烷(20mL)中，加入氯化亞碸(7.0mL,96.47mmol)。室溫條件下攪拌過夜。減壓旋乾溶劑，向粗品中加入混合溶劑(30mL, 二氯甲烷：甲醇=10:1)，最後加入碳酸鉀(464mg, 3.36mmol)，室溫攪拌 1 小時。過濾，濾液減壓旋乾得到 1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(190mg, 收率: 57%)，無色透明液體。ES-API: $[M-Boc+H]^+$=196.1。

【0567】 步驟四：1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-羧酸乙酯(190mg, 0.969 mmol)溶於四氫呋喃(10mL)中，冷卻至 0℃。在氮氣氛圍下，向上述溶液中加入四氫鋰鋁溶液(2.0 mL, 2.0mmol, 1M 四氫呋喃)。反應在 0℃下攪拌 1 小時。加入水(0.03 mL)淬滅反應，加入 15%氫氧化鈉水溶液(0.03 mL)和水(0.09 mL)。加入四氫呋喃(10 mL)，過濾，濾液濃縮得到(1-亞甲基四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(120mg, 收率: 80%)，無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$=154.1。

【0568】 步驟五：將(1-亞甲基四氫-1*H*-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(60mg, 0.3896 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(30 mg, 0.780 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(50 mg, 0.063 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 40℃反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經矽膠柱層析(二氯甲烷：甲醇=15:1)在純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((1-亞甲基四氫)-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(160mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 877.4。

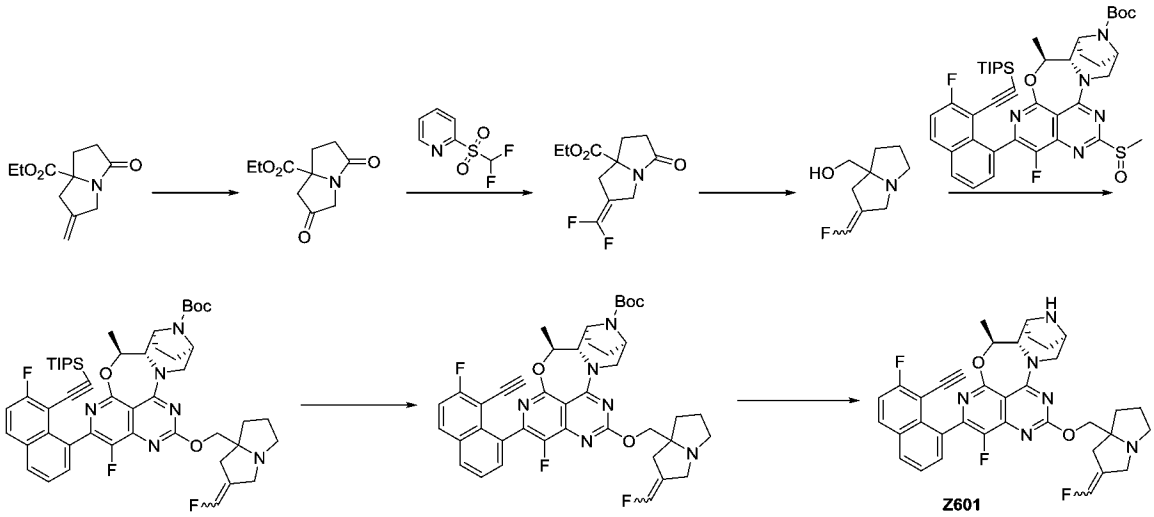
【0569】 步驟六：將氟化銫(96.0 mg, 0.63mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((1-亞甲基四氫)-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(160mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(5.0mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(60mL)稀釋，用水(30 mLX2)，飽和食鹽水(50

mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(200mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 721.3。

【0570】 步驟七：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(200mg, 粗品)的乙腈(5.0mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-((1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene)(Z600，6.0 mg, 3 步總收率: 2.4 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 621.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 -8.05 (m, 2H), 7.68 -7.52 (m, 2H), 7.46-7.39(m, 1H), 5.38-5.34(m, 1H), 5.10-5.08 (m, 2H), 4.59 -4.47 (m, 1H), 4.39 -4.27 (m,

2H), 4.08-4.06(m, 1H), 3.80 -3.42 (m, 3H), 3.26 -3.06 (m, 3H), 2.89 -2.77 (m, 1H), 2.74 -2.59 (m, 3H), 2.20-2.13(m, 1H), 2.10-2.00(m, 1H), 1.99 -1.70 (m, 6H), 1.58-1.55 (m, 3H).

【0571】 實施例 34 合成(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z601)



【0572】 步驟一：氮氣保護下，向圓底燒瓶中加入 2-亞甲基-5-氧代四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(2g, 9.57mmol)，二水合鐵酸鉀(176mg, 0.48mmol)，水(40mL)和四氫呋喃(20mL)，冷至 0℃。攪拌下，向上述混合物中分批加入高碘酸鈉(6.14g, 28.71mmol)。體系在室溫下攪拌 2 小時。向反應液中加入飽和亞硫酸鈉水溶液(50mL)，用二氯甲烷/甲醇(10/1)萃取(50mLx5)。有機相無水硫酸鈉乾燥後濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-80%)得到 2,5-二氧四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(1.4g, 收率: 69%)，棕色油狀物。ES-API: $[M+H]^+$=212.1。

【0573】 步驟二：向圓底燒瓶中加入 2,5-二氧四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(1g, 4.74mmol)，二氟甲基(2-吡啶基)碸(1.65g, 8.52mmol)和 N,N-二甲基甲醯胺(24mL)。氮氣保護下，冷至-60℃。攪拌下，向上述反應液中緩慢滴加叔丁醇鉀的四氫呋喃溶液(11.8mL, 11.84mmol)，30 分鐘滴加完畢。反應在自然升到室溫，在室溫下攪拌 4 小時。向反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液(100mL)，乙酸乙酯萃取(50mLx3)。有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥後濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-60%)得到 2-(二氟亞甲基)-5-氧代四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(130mg, 收率: 11.1%)，黃色油。ES-API: $[M+H]^+$=246.1。

【0574】 步驟三：氮氣保護下，向反應瓶中加入 2-(二氟亞甲基)-5-氧代四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(130mg，0.53mmol)和四氫呋喃(5mL)，冷至 0℃。攪拌下，向上述反應液中滴加 1*M* 四氫鋁鋰的四氫呋喃溶液(2.1mL, 2.10mmol)。撤去冷浴，反應在 65℃下攪拌 2 小時。冷至 0℃，用十水硫酸鈉淬滅反應，過濾，濾餅用四氫呋喃洗滌。濾液用無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到(2-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5*H*)-基)甲醇(90 mg, 粗品)，黃色油狀物。ES-API: $[M+H]^+$=172.1。

【0575】 步驟四：將(2-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(54 mg, 0.32 mmol)溶解於無水四氫呋喃(3 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(12 mg, 0.31 mmol)，冰水浴下反應 20 分鐘，將叔丁基(5s,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-

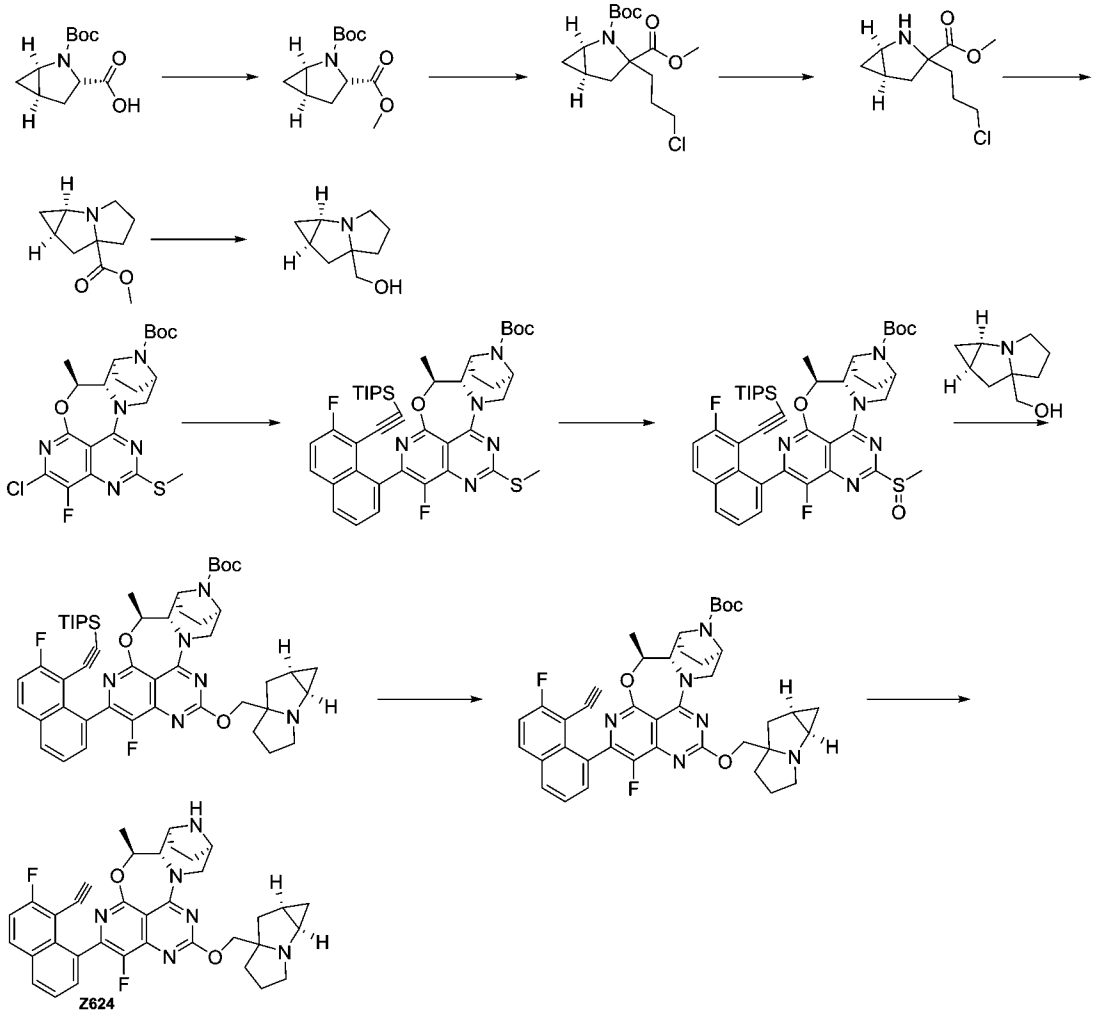
甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(50 mg, 0.063 mmol)的四氫呋喃(1 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0℃反應 20 分鐘。LCMS 檢測反應完全，向反應液加入用飽和氯化銨溶液(30 mL)。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(55 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=895.3。

【0576】 步驟五：將氟化銫(55 mg, 0.61 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(55 mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(2mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(40 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 739.3。

【0577】 步驟六：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(0.68 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(40 mg, 粗品)的乙腈(3 mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)純化得到(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-((2-(fluoromethylene)tetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z601, 5 mg, 收率: 14.4 %)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 639.3。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): 8.11-8.05(m, 2H), 7.66-7.54(m, 2H), 7.45-7.19(m, 1H), 6.82-6.54(m, 1H), 5.38-5.35(m, 1H), 4.57-4.50(m, 1H), 4.30-4.20(m, 2H), 4.09-4.07(m, 1H), 3.86-3.69(m, 2H), 3.59-3.57(m, 1H), 3.47-3.44(m, 1H), 3.35-3.34(m, 1H), 3.21-3.10(m, 2H), 2.85-2.66(m, 2H), 2.57-2.42(m, 1H), 2.15-1.77(m, 8H), 1.59-1.56(m, 3H).

【0578】 實施例 35 合成 (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((1aR,6aR)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧

基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z624)



【0579】 步驟一：冰水浴下，將碳酸鉀(3.65 g, 26.4 mmol)和碘甲烷(1.6mL, 26.4 mmol)加入到(1R,3S,5R)-2-(叔丁氧羰基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸(2g, 8.8 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)溶液中，室溫攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應完全，過濾，乙酸乙酯洗滌，濾液減壓濃縮，得 2-(叔丁基)3-甲基(1R,3S,5R)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸酯(2.01g, 收率: 95%)。ES-API: [M-100]$^{+}$= 142.1。

【0580】 步驟二：氮氣保護下，2-(叔丁基)3-甲基(1R,3S,5R)-2-氮

雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸酯(1.0 g, 4.1 mmol)溶解於無水四氫呋喃(10mL)，混合物置於乾冰-丙酮浴中。雙三甲基矽基胺基鋰溶液(8.3 mL, 8.3 mmol, 1 M 四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 1 小時，將 1-氯-3-碘丙烷(4.24 g, 20.7 mmol)的無水四氫呋喃(10 mL)溶液通過注射器緩慢加到上述溶液中，反應液在-78 ºC 繼續攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，加入飽和氯化銨溶液(50 mL)淬滅反應，乙酸乙酯萃取 (50 mLX3)，有機相用飽和食鹽水洗(50 mLX3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=20:1)得到 2-(叔丁基)3-甲基(1R,5R)-3-(3-氯丙基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸酯(1.1g, 收率: 83.5 %)。ES-API: $[M-100]^+$= 218.2。

【0581】 步驟三：室溫下，將 4M 鹽酸/二氧六環溶液(15mL)緩慢加入到 2-(叔丁基)3-甲基(1R,5R)-3-(3-氯丙基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸酯(1.1g, 3.46 mmol)的乙腈(3 mL)溶液中，室溫攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮，得到(1R,5R)-3-(3-氯丙基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯(0.75 g, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 218.2。

【0582】 步驟四：室溫下，將碳酸氫鈉(1.4 g, 17.2 mmol)和碘化鉀(57 mg, 0.34 mmol)加入到(1R,5R)-3-(3-氯丙基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯(0.75 g, 3.4 mmol)的乙腈(10 mL)溶液中，室溫攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應完全，過濾，乙腈洗滌，濾液減壓濃縮，得到粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=15:1)得到甲

基(1aR,6aR)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-羧酸酯(500 mg, 收率:80 %)。ES-API: $[M+H]^+$=182.2。

【0583】 步驟五：氮氣保護下，甲基(1aR,6aR)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-羧酸酯(500 mg, 2.76 mmol)溶解於無水四氫呋喃(10mL)，混合物置於冰水浴中，四氫鋁鋰溶液(5.5 mL, 5.5 mmol, 1 M 四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，加入十水硫酸鈉(500 mg)淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾，濾液減壓濃縮，得到((1aR,6aR)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲醇(300 mg, 收率: 71 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 154.1。

【0584】 步驟六：氮氣保護下，叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(150mg, 0.311 mmol)，((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(211 mg, 0.466mmol)，磷酸鉀(132 mg, 0.62 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(23 mg, 0.031 mmol)溶解於四氫呋喃(6.0mL)和水(1.5 mL)中，反應混合物加熱至微波 80℃ 攪拌 40 分鐘。LCMS 檢測反應完全，減壓濃縮反應液，粗品經矽膠柱層析純化(二氯甲烷：甲醇=20:1)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(290 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 772.3。

【0585】 步驟七：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(290 mg, 粗品)溶解於二氯甲烷(10.0mL)，冰水浴下，加入間氯過氧苯甲酸(70 mg, 0.406mmol)，冰水浴反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入二氯甲烷(20 mL)稀釋，用飽和亞硫酸鈉溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(280 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 788.3。

【0586】 步驟八：將((1aR,6aR)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲醇(29 mg,0.19 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(15 mg,0.38 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(50 mg, 0.063 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 40℃反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經矽膠柱層析((二氯甲烷：甲醇=15:1)流動相)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽

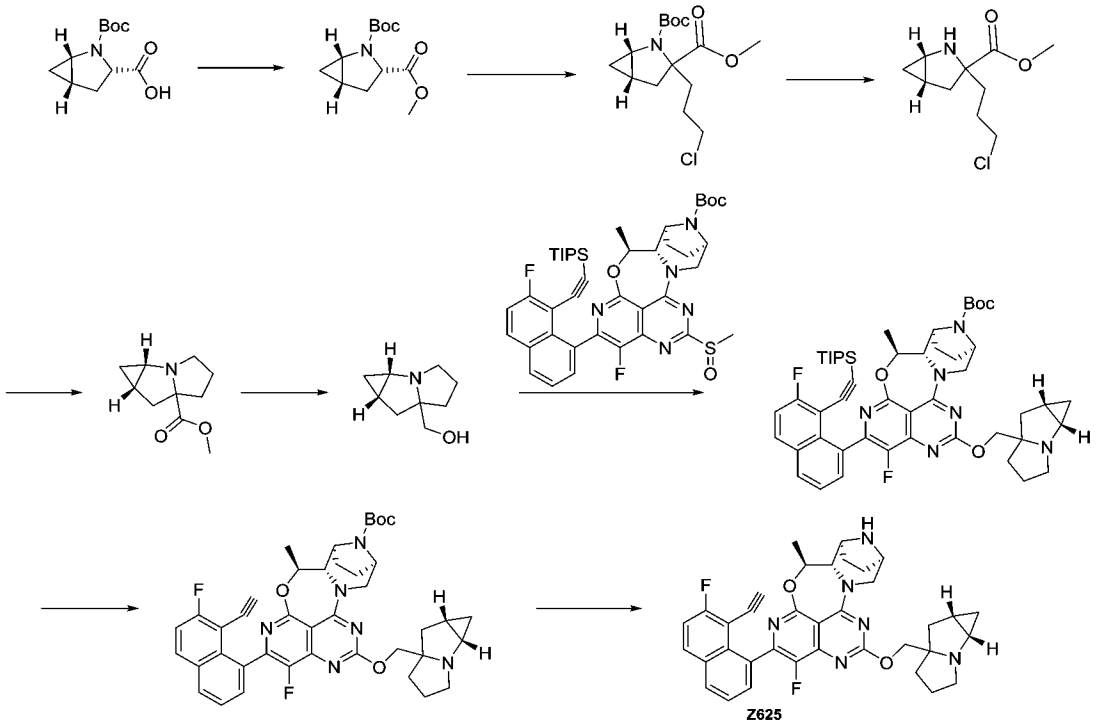
基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1aR,6aR)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(20 mg, 收率: 36%)。ES-API: [M+H]+= 877.5。

【0587】 步驟九：將氟化銫(34 mg, 0.22 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1aR,6aR)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(20 mg, 0.023 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((1aR,6aR)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(16 mg, 收率: 100 %)。ES-API: [M+H]+= 721.3

【0588】 步驟十：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((1aR,6aR)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(16 mg, 0.023 mmol)的乙腈(1 mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液濃

縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2) (色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((1aR, 6aR)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯 (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((1aR,6aR)-hexahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-5a(3H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z624, 1.2 mg, 收率: 8.4 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 621.3。

【0589】 實施例 36 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((1aS,6aS)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯 (Z625)



【0590】 步驟一：冰水浴下，將碳酸鉀(3.65 g, 26.4 mmol)和碘甲烷(1.6mL, 26.4 mmol)加入到(1S,3S,5S)-2-(叔丁氧羰基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸(2g, 8.8 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)溶液中，室溫攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應完全，過濾，乙酸乙酯洗滌，濾液減壓濃縮，得 2-(叔丁基)3-甲基(1S,3S,5S)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸酯(2.05g, 收率: 96%)。ES-API: [M-100]$^{+}$= 142.1。

【0591】 步驟二：氮氣保護下，2-(叔丁基)3-甲基(1S,3S,5S)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸酯(1.0 g, 4.1 mmol)溶解於無水四氫呋喃(10 mL)，混合物置於乾冰-丙酮浴中。雙三甲基矽基胺基鋰溶液(8.3 mL, 8.3 mmol, 1 M 四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 1 小時，將 1-氯-3-碘丙烷(4.24 g, 20.7 mmol)的無水四氫呋喃(10 mL)溶液通過注射器緩慢加到上述溶液中，反應液在-78 °C

繼續攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，加入飽和氯化銨溶液(50 mL)淬滅反應，乙酸乙酯萃取(50 mLX3)，有機相用飽和食鹽水洗(50 mLX3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=20:1)得到 2-(叔丁基)3-甲基(1S,5S)-3-(3-氯丙基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸酯(1.2g, 收率: 91 %)。ES-API: $[M-100]^+$= 218.2。

【0592】 步驟三：室溫下，將 4M 鹽酸/二氧六環溶液(15mL)緩慢加入到 2-(叔丁基)3-甲基(1S,5S)-3-(3-氯丙基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸酯(1.2g, 3.7 mmol)的乙腈(3 mL)溶液中，室溫攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮，得到(1S,5S)-3-(3-氯丙基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯(0.82 g, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 218.2。

【0593】 步驟四：室溫下，將碳酸氫鈉(1.5 g, 18.8 mmol)和碘化鉀(63 mg, 0.37 mmol)加入到(1S,5S)-3-(3-氯丙基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯(0.82 g, 3.7mmol)的乙腈(10 mL)溶液中，室溫攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應完全，過濾，乙腈洗滌，濾液減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=15:1)得到甲基(1aS,6aS)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-羧酸酯(521mg, 收率:76 %)。ES-API: $[M+H]^+$=182.1。

【0594】 步驟五：氮氣保護下，甲基(1aS,6aS)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-羧酸酯(521mg, 2.87 mmol)溶解於無水四氫呋喃(10 mL)，混合物置於冰水浴中，四氫鋁鋰溶液(5.74 mL, 5.74 mmol, 1 M 四

氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，加入十水硫酸鈉(521 mg)淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾，濾液減壓濃縮，得到((1aS,6aS)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲醇(410 mg, 收率: 93 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 154.1。

【0595】 步驟六：將((1aS,6aS)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲醇(29 mg, 0.19 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(15 mg, 0.38 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(50 mg, 0.063 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 40℃反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經矽膠柱層析(二氯甲烷：甲醇=15:1)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1aS,6aS)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(30 mg, 收率: 53%)。ES-API: $[M+H]^+$= 877.5。

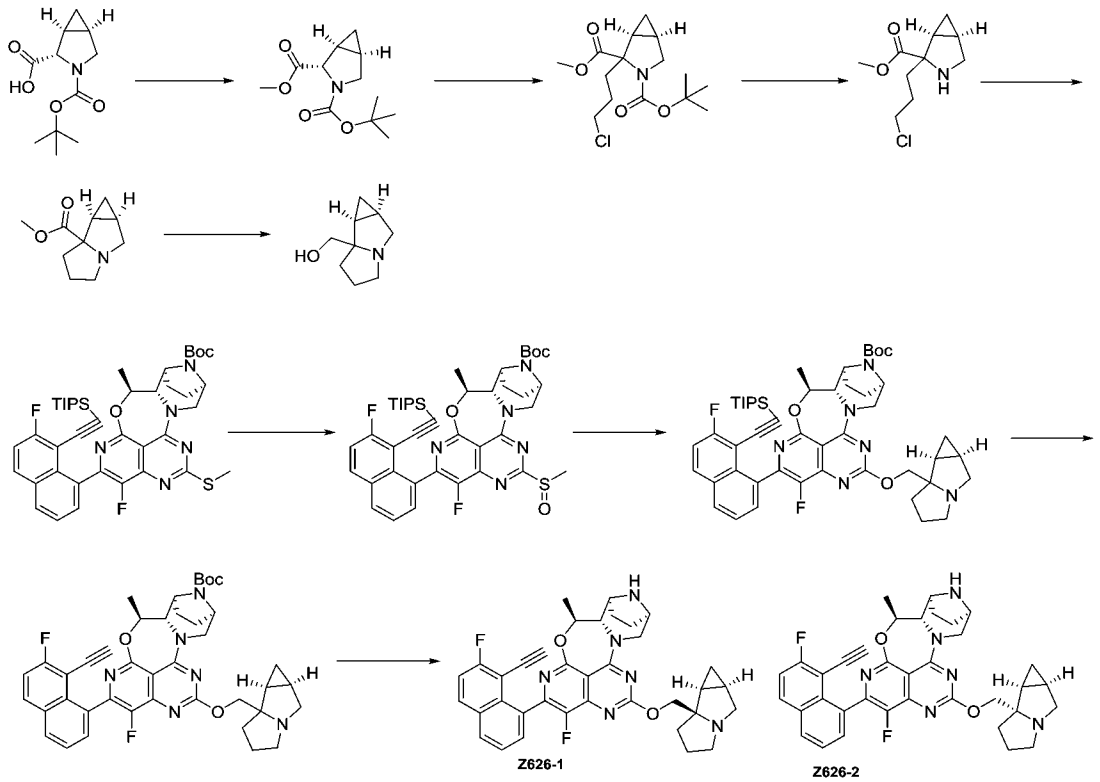
【0596】 步驟七：將氟化銫(52 mg, 0.34 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1aS,6aS)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5-甲基-

5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(30 mg, 0.034 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((1aS,6aS)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(25 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 721.3。

【0597】 步驟八：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((1aS,6aS)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(25 mg, 0.034 mmol)的乙腈(1 mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2) (色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((1aS,6aS)-六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯 (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((1aS,6aS)-hexahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-5a(3H)-yl)methoxy)-5-methyl-

5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene(Z625, 4 mg, 收率: 18.9 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 621.3。

【0598】 實施例 37 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘基-1-基)-1-氟-12-(((1aR, 6aR, 6bS)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲萘并[1,8-ab]庚烯(Z626-1)和(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘基-1-基)-1-氟-12-(((1aR, 6aS, 6bS)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲萘并[1,8-ab]庚烯(Z626-2)



【0599】 步驟一：封管內，向(1S,2S,5R)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸(227 mg, 1.0 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中加入碳酸鉀(276 mg, 2.0 mmol)和碘甲烷(0.19 mL,

3.0 mmol)。反應混合物室溫攪拌 2 小時後，用水稀釋反應液，石油醚萃取三次，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，所得 3-(叔丁基)2-甲基(1S,2S,5R)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯粗品直接用於下一步反應。ES-API: $[M-55]^+$= 186.1。

【0600】 步驟二：氮氣保護下，3-(叔丁基)2-甲基(1S,2S,5R)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯粗品溶解於無水四氫呋喃(5.0 mL)，混合物置於乾冰-乙醇浴中。將雙三甲基矽基胺基鋰(1.7 mL, 1.7 mmol, 1 M 四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 15 分鐘後，將 1-氯-3-碘丙烷(529 mg, 2.6 mmol)緩慢加到上述溶液中。-78°C 攪拌 1 小時後，用飽和氯化銨溶液淬滅反應，乙酸乙酯萃取三次，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-15%)純化得到 3-(叔丁基)2-甲基(1S,5R)-2-(3-氯丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯(236 mg, 收率: 86%)。ES-API: $[M-99]^+$= 218.1。

【0601】 步驟三：室溫下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(1.0 mL)緩慢加入到 3-(叔丁基)2-甲基(1S,5R)-2-(3-氯丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯(209 mg, 0.66 mmol)的乙腈(10.0 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 1 小時後，反應液減壓濃縮至乾得到(1S,5R)-2-(3-氯丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯，粗品不經純化直接用於下一步。ES-API: $[M+H]^+$= 218.1。

【0602】 步驟四：室溫下，向(1S,5R)-2-(3-氯丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯粗品的乙腈(30.0 mL)溶液中依次加入碳酸

氫鈉(276 mg, 3.3 mmol)和碘化鉀(11 mg, 0.07 mmol)，反應混合物加熱回流攪拌 2 小時。過濾，濾液減壓濃縮，將所得粗品用快速矽膠柱純化(甲醇/二氯甲烷：0-10%)得到(1ar,6bS)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基羧酸甲酯(101 mg, 收率: 85%)。ES-API: $[M+H]^+$= 182.2。

【0603】 步驟五：氮氣保護下，(1ar,6bS)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-羧酸甲酯(101 mg, 0.56 mmol)溶解於無水四氫呋喃(10.0 mL)，混合物置於冰水浴中，向溶液中緩慢滴加氫化鋁鋰(0.84 mL, 0.84 mmol, 1 M i 四氫呋喃)，在此溫度下攪拌 0.5 小時後，緩慢加入十水硫酸鈉淬滅反應，升溫至室溫後攪拌 0.5 小時，過濾，濾液減壓濃縮得到((1ar,6bS)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲醇(83 mg, 收率: 97%)。ES-API: $[M+H]^+$= 154.3。

【0604】 步驟六：0 °C 下，向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸酯(50 mg, 0.065 mmol)的二氯甲烷(5.0 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(17 mg, 0.08 mmol, 85%純度)，0°C 攪拌 0.5 小時後，向其中加入飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和亞硫酸鈉水溶液，劇烈攪拌 15 分鐘後，將有機相分離，水相用二氯甲烷萃取兩次，有機相收集並用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾蒸乾，得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a ,6,7,8,9,10-六氫-5H-

4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸酯，粗品不經純化直接用於下一步反應。ES-API: $[M+H]^+$= 788.3。

【0605】 步驟七：0 ℃下，向((1aR,6bS)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲醇(25 mg, 0.16 mmol)的四氫呋喃(5.0 mL)中加入氫化鈉(60% 分散在油中)(10 mg, 0.26 mmol)，反應 15 分鐘後，向反應液中滴加叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a ,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸酯粗品的四氫呋喃溶液(1.0 mL)。0 ℃下反應 0.5 小時後，向反應液中緩慢加入飽和氯化銨水溶液，用二氯甲烷萃取三次，有機相收集並用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾蒸乾，粗品用製備薄層層析板(乙酸乙酯/石油醚 80%)純化得到產物叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((1aR,6bS)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(23 mg, 收率:40%)。ES-API: $[M+H]^+$= 877.4。

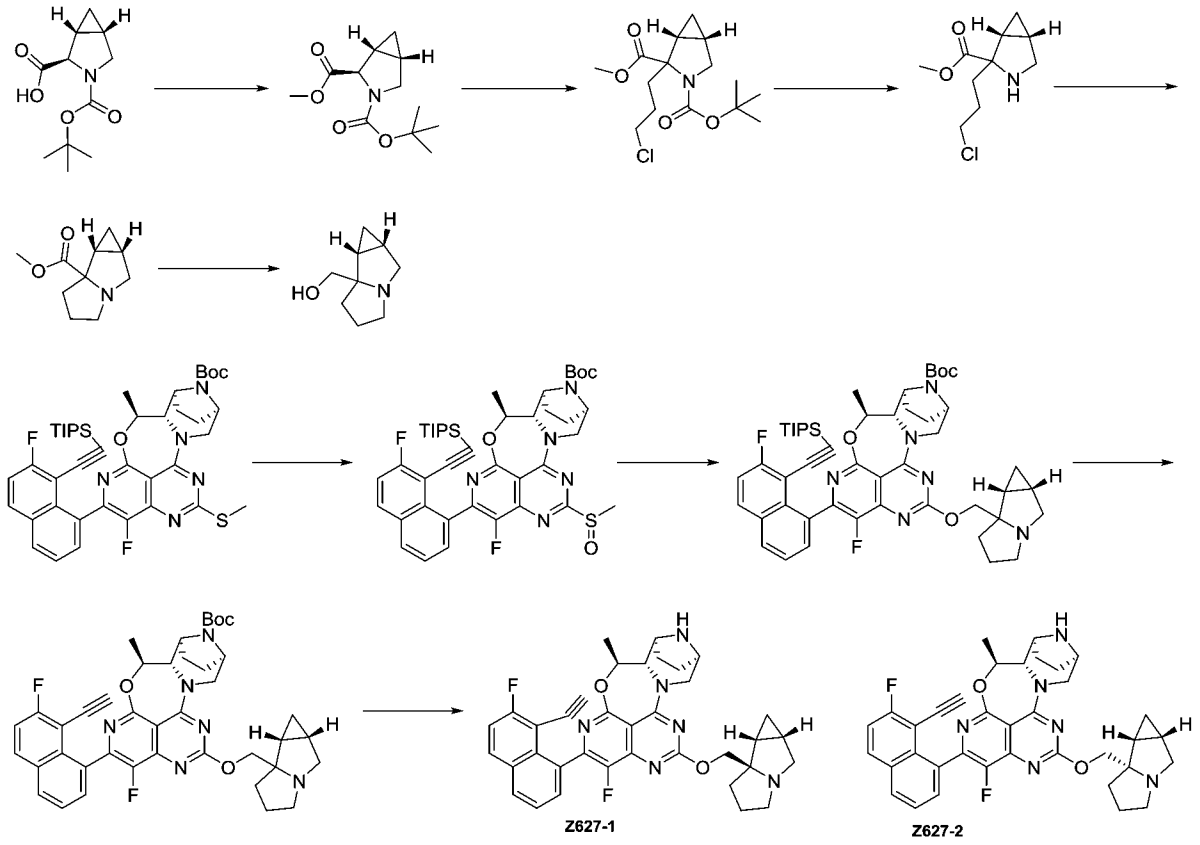
【0606】 步驟八：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((1aR,6bS)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(25 mg, 0.026 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中，加入氟化

銫(40 mg, 0.26 mmol)，室溫反應 1 小時。反應完畢後，向反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取三次，有機相合併，飽和食鹽水洗，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓旋乾，得到的叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘基-1-基)-1-氟-12-(((1aR,6bS)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯，粗品不經純化直接用於下一步反應。ES-API:$[M+H]^+$=721.3。

【0607】 步驟九：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘基-1-基)-1-氟-12-(((1aR,6bS)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯粗品溶解於乙腈(5.0 mL)中，冰浴下加入 4M 鹽酸/二氧六環溶液(1.0 mL, 4.0 mmol)，0 ℃反應 0.5 小時後升至室溫反應 0.5 小時。反應完畢後，反應液減壓旋乾溶劑，粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)(色譜條件：15mL-55-95-13min)得到兩個異構體，一個異構體化合物結構任意指定為(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘基-1-基)-1-氟-12-(((1aR, 6aR, 6bS)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲萘并[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((1aR,6ar,6bS)-hexahydrocyclopropa[a]pyrrolizin-6a(4H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-

3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z262-1, 保留時間 7.03 min, 0.40 mg, 收率：2.5%)，ES-API: $[M+H]^+$= 621.3。另一個異構體任意指定為(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘基-1-基)-1-氟-12-(((1aR, 6aS, 6bS)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲萘并[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((1aR,6aS,6bS)-hexahydrocyclopropa[a]pyrrolizin-6a(4H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene(Z262-2, 保留時間 8.22 分鐘, 1.30 mg, 收率：8.1%)，ES-API: $[M+H]^+$= 621.3。

【0608】 實施例 38 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘基-1-基)-1-氟-12-(((1aS, 6aR,6bR)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲萘并[1,8-ab]庚烯(Z627-1)和(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘基-1-基)-1-氟-12-(((1aS, 6aS,6bR)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲萘并[1,8-ab]庚烯(Z627-2)



【0609】 步驟一：封管內，向(1R,2R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸(227 mg, 1.0 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(10.0 mL)溶液中加入碳酸鉀(276 mg, 2.0 mmol)和碘甲烷(0.19 mL, 3.0 mmol)。反應混合物室溫攪拌 2 小時後，用水稀釋反應液，石油醚萃取三次，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，所得 3-(叔丁基)2-甲基(1R,2R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯粗品直接用於下一步反應。ES-API: $[M-55]^+$= 186.1。

【0610】 步驟二：氮氣保護下，3-(叔丁基)2-甲基(1R,2R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯粗品溶解於無水四氫呋喃(5.0 mL)，混合物置於乾冰-乙醇浴中。將雙三甲基矽基胺基鋰(2.5 mL, 2.5 mmol, 1 M 四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 15 分鐘後，將 1-氯-3-碘丙烷(613 mg, 3.0 mmol)緩慢加到上述溶液中。

-78 °C 攪拌 2 小時後，用飽和氯化銨溶液淬滅反應，乙酸乙酯萃取三次，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-15%)純化得到 3-(叔丁基)2-甲基(1R,5S)-2-(3-氯丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯(191 mg, 收率: 60%)。ES-API: $[M-99]^+$= 218.1。

【0611】 步驟三：室溫下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(1.0 mL)緩慢加入到 3-(叔丁基)2-甲基(1R,5S)-2-(3-氯丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯(191 mg, 0.60 mmol)的乙腈(10 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 1 小時後，減壓濃縮至乾得到(1R,5S)-2-(3-氯丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯，粗品直接用於下一步。ES-API: $[M+H]^+$= 218.2。

【0612】 步驟四：室溫下，向(1R,5S)-2-(3-氯丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯粗品的乙腈(30 mL)溶液中依次加入碳酸氫鈉(252 mg, 3.0 mmol)和碘化鉀(10 mg, 0.06 mmol)，反應混合物加熱回流攪拌 2 小時。過濾，濾液減壓濃縮，將所得粗品用快速矽膠柱純化(甲醇/二氯甲烷：0-10%)得到(1aS,6bR)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-羧酸甲酯(96 mg, 收率: 88%)。ES-API: $[M+H]^+$= 182.1。

【0613】 步驟五：氮氣保護下，(1aS,6bR)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-羧酸甲酯(96 mg, 0.53 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5.0 mL)，混合物置於冰水浴中，向溶液中緩慢滴加氫化鋁鋰(0.80 mL, 0.80 mmol, 1 M 四氫呋喃)，在此溫度下攪拌 0.5 小時後，緩慢加入十水硫酸鈉淬滅反應，升溫至室溫後攪拌 0.5 小時，過濾，濾液減壓

濃縮得到((1aS,6bR)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲醇(63 mg, 收率: 78%)。ES-API: $[M+H]^+$= 154.3。

【0614】 步驟六：0 ℃下，向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸酯(50 mg, 0.065 mmol)的二氯甲烷(5.0 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(17 mg, 0.08 mmol, 85%純度)，0℃攪拌 0.5 小時後，向其中加入飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和亞硫酸鈉水溶液，劇烈攪拌 15 分鐘後，將有機相分離，水相用二氯甲烷萃取兩次，有機相收集並用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾蒸乾，所得的叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a ,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸酯，粗品直接用於下一步反應。ES-API: $[M+H]^+$= 788.3。

【0615】 步驟七：0 ℃下，向((1aS,6bR)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲醇(25 mg, 0.16 mmol)的四氫呋喃(5.0 mL)中加入氫化鈉(60% 分散在油中)(10 mg, 0.26 mmol)。反應 15 分鐘後，向反應液中滴加叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a ,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸酯粗品的四氫呋喃溶液(1.0 mL)。0 ℃下反應 0.5 小時後，向反應液中緩慢加入飽和氯化銨水溶液，用二氯甲烷萃取三次，有

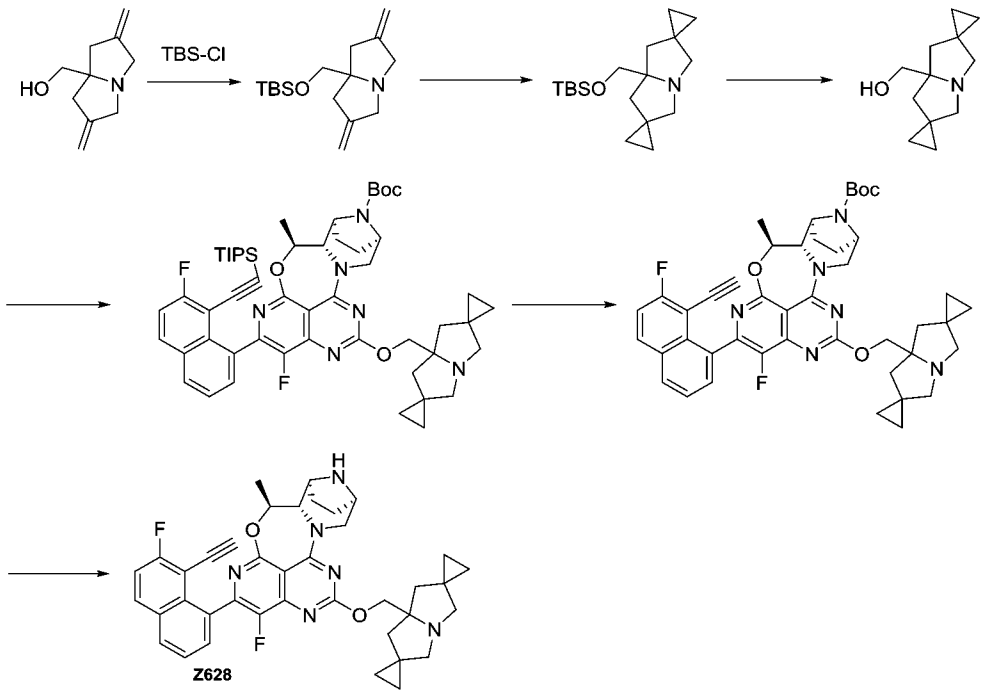
機相收集並用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾蒸乾，粗品用製備薄層層析板(乙酸乙酯/石油醚 80%)純化得到產物叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((1aS,6bR)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(30 mg, 收率:53%)。ES-API: $[M+H]^+$= 877.4。

【0616】 步驟八：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((1aS,6bR)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(30 mg, 0.034 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中，加入氟化銫(52 mg, 0.34 mmol)，室溫反應 1 小時。反應完畢後，向反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取三次，有機相合併，飽和食鹽水洗，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓旋乾，得到的叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘基-1-基)-1-氟-12-(((1aS,6bR)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯，粗品直接用於下一步反應。ES-API:$[M+H]^+$= 721.3。

【0617】 步驟九：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘基-1-基)-1-氟-12-(((1aS,6bR)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-

6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯粗品溶解於乙腈(5.0 mL)中，冰浴下加入 4M 鹽酸/二氧六環溶液(1.0 mL, 4.0 mmol)，0 ℃反應 0.5 小時後升至室溫反應 0.5 小時。反應完畢後，反應液濃縮至乾，粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)(色譜條件：15mL-55-95-13min)得到兩個異構體，一個異構體化合物結構任意指定為(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘基-1-基)-1-氟-12-(((1aS,6ar,6bR)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲萘并[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((1aS,6ar,6bR)-hexahydrocyclopropa[a]pyrrolizin-6a(4H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z627-1, 保留時間 7.12 min，1.15 mg, 收率：5.5%)，ES-API: $[M+H]^+$= 621.3。另一個異構體任意指定為(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘基-1-基)-1-氟-12-(((1aS, 6aS,6bR)-六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲萘并[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((1as,6aS,6bR)-hexahydrocyclopropa[a]pyrrolizin-6a(4H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z627-2, 保留時間 8.37 分鐘，1.65 mg, 收率：7.8%)，ES-API: $[M+H]^+$= 621.3。

【0618】 實施例 39 合成(5S,5aS,6S,9R)-12-((1'H,3'H,5'H-二螺環[環丙烷-1,2'-吡咯嗪-6',1''-環丙烷]-7a'(7'H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z628)



【0619】 步驟一：向(2,6-二甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(1.0g, 6.052mmol)的二氯甲烷(20.0mL)溶液中加入叔丁基二甲基氯矽烷(912.13mg, 6.052mmol)和咪唑(823mg, 12.1mmol)室溫攪拌3小時。反應結束後，向反應液中加入飽和氯化銨(30 mL)，乙酸乙酯(100 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(200mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0%-5%)純化得到 7a-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-2,6-二甲基六氫-1H-吡咯嗪(1.5g, 收率 88%)，無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$=280.3。

【0620】 步驟二：在-20°C 條件下，向 7a-(((叔丁基二甲基甲矽烷

基)氧基)甲基)-2,6-二甲基六氫-1H-吡咯嗪(0.3g, 71.073mmol)的二氯甲烷(10.0 mL)溶液中加入二乙基鋅(5.3mL, 5.30mmol)，在該溫度下攪拌 20 分鐘。20 分鐘後，在該條件下加入二碘甲烷(2.87g, 10.73mmol)，緩慢升至冰水浴並反應 3 小時。反應結束後，向反應液中加入飽和氯化銨(30 mL)，乙酸乙酯(80 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(60mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，得到粗品 7a'-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)二氫-1'H,3'H,5'H-二螺環[環丙烷-1,2'-吡咯嗪-6',1''-環丙烷](0.40g, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=308.2。

【0621】 步驟三：向 7a'-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)二氫-1'H,3'H,5'H-二螺環[環丙烷-1,2'-吡咯嗪-6',1''-環丙烷](0.40g, 粗品)的乙腈(10.0mL)溶液中加入鹽酸二氧六環(4.0mL, 4M, 16.0mmol)，室溫反應 3 小時。反應結束後，反應液減壓旋乾溶劑，向粗品中加入乙腈(20.0mL)和乾燥的碳酸鉀(1000mg, 7.24mmol)，室溫攪拌 1 小時，過濾，濾液減壓旋乾得到(1'H,3'H,5'H-二螺環[環丙烷-1,2'-吡咯嗪-6',1''-環丙烷]-7a'(7'H)-基)甲醇(240mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=194.1。

【0622】 步驟四：將(1'H,3'H,5'H-二螺環[環丙烷-1,2'-吡咯嗪-6',1''-環丙烷]-7a'(7'H)-基)甲醇(240mg, 粗品)溶解於無水四氫呋喃(10.0 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(100mg, 2.50 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a，6,7,8,9,10-六氫-5H-

4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80mg, 0.414 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0℃反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經矽膠柱層析(二氯甲烷：甲醇=15:1)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((1'H,3'H,5'H-二螺環[環丙烷-1,2'-吡咯嗪-6',1''-環丙烷]-7a'(7'H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(20mg, 3 步總收率 2.0%)。ES-API: $[M+H]^+$= 917.4

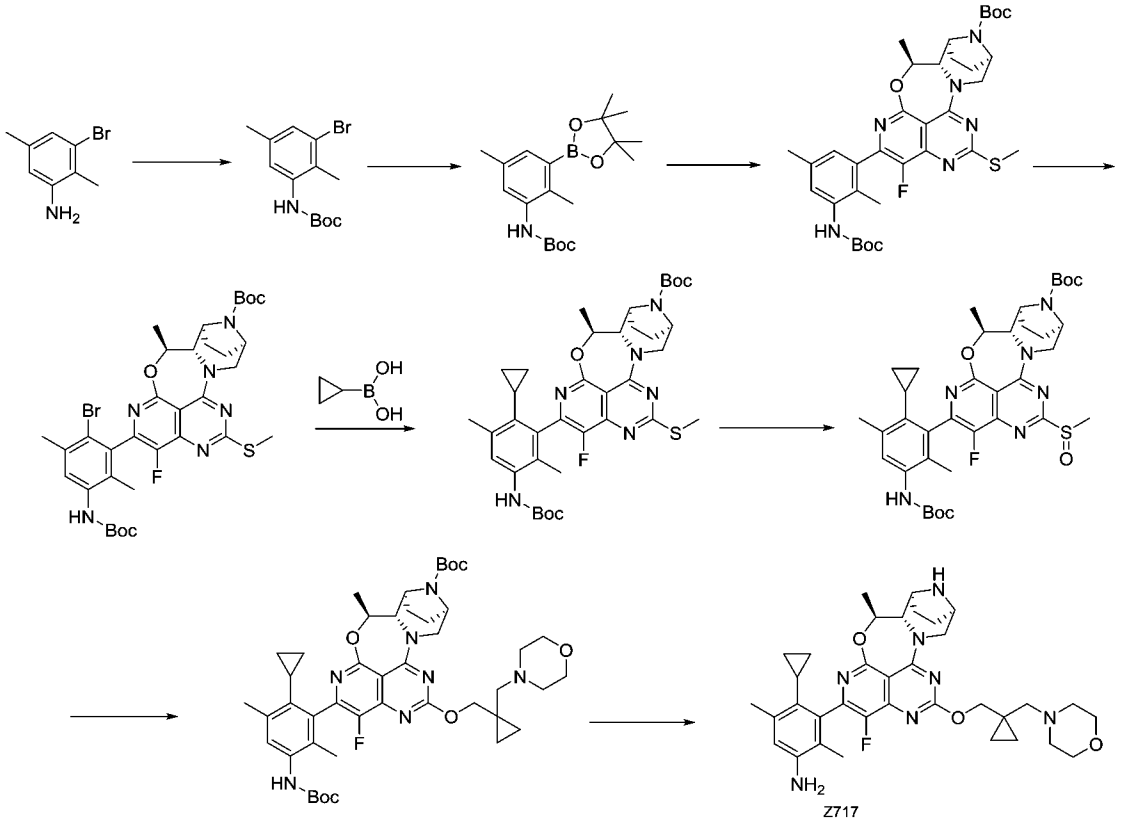
【0623】 步驟五：將氟化銫(96.0 mg, 0.63mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((1'H,3'H,5'H-二螺環[環丙烷-1,2'-吡咯嗪-6',1''-環丙烷]-7a'(7'H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(20mg, 0.02183mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(2.0mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(60mL)稀釋，用水(30 mLX2)，飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((1'H,3'H,5'H-二螺環[環丙烷-1,2'-吡咯嗪-6',1''-環丙烷]-7a'(7'H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-

3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(27mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 761.3。

【0624】 步驟六：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((1'H,3'H,5'H-二螺環[環丙烷-1,2'-吡咯嗪-6',1''-環丙烷]-7a'(7'H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(27mg, 粗品)的乙腈(5.0mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-12-((1'H,3'H,5'H-二螺環[環丙烷-1,2'-吡咯嗪-6',1''-環丙烷]-7a'(7'H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-12-((1'H,3'H,5'H-dispiro[cyclopropane-1,2'-pyrrolizine-6',1''-cyclopropan]-7a'(7'H)-yl)methoxy)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z628, 2.68mg, 2 步總收率: 18.6 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 661.3。

【0625】 實施例 40 合成 4-環丙基-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-2,5-二

甲基苯胺(Z717)



【0626】 步驟一：室溫下，向氫氧化鈉(2M, 20 mL)溶液中依次加入 3-溴-2,5-二甲基苯胺(1.0 g, 4.998 mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.42 g, 6.497 mmol)，100℃條件下反應 1 小時。反應完畢，乙酸乙酯(200 mLX2)和飽和食鹽水(80 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。得到粗品經矽膠柱層析(0-50% 乙酸乙酯/石油醚)純化得到(3-溴-2,5-二甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.40 g, 收率 93.31%)。ES-API: $[M-55+H]^+$=245.9。

【0627】 步驟二：向 N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中加入(3-溴-2,5-二甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.9 g, 2.998 mmol)、聯硼酸頻哪醇酯(1.52 g, 5.996 mmol)、醋酸鉀(1.173 g, 11.99 mmol)和[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.323 g, 0.45 mmol)，置換氮氣 4 次後在

80°C 下反應 2 小時。反應完畢，乙酸乙酯(200 mLX2)和飽和食鹽水(80 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。得到粗品經矽膠柱層析 (0-70% 乙酸乙酯/石油醚)純化得到(2,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(490 mg, 收率 47%)。ES-API: $[M-55+H]^+$=292.2。

【0628】 步驟三：向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(2-甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(350 mg, 0.726 mmol)和(2,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.490 g, 1.411 mmol)的四氫呋喃(30 mL)和水(3 mL)中加入磷酸鉀(0.616 g, 2.90 mmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(79.3 mg, 0.109 mmol)，氮氣鼓泡並在 80 ℃下油浴反應 3 小時。反應完畢，乙酸乙酯(30 mLX2)和飽和食鹽水(30 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。得到粗品經矽膠柱層析 (0-4% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,5-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(570 mg, 粗品)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=667.2。

【0629】 步驟四：在 0℃下，向二氯甲烷(20 mL)中加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,5-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-

五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(483.0 mg, 0.726 mmol)，然後加入 N-溴代丁二醯亞胺(168.0 mg, 0.944 mmol)，該溫度下反應 0.5 小時。反應完畢，乙酸乙酯(100 mLX2)和飽和食鹽水(100 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。得到粗品經矽膠柱層析(0-70% 乙酸乙酯/石油醚)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(2-溴-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,6-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(400 mg, 收率 74.0%)。ES-API: $[M+H]^+$=745.1。

【0630】 步驟五：向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(2-溴-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,6-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(400 mg, 0.536 mmol)和環丙基硼酸(230.0 mg, 2.68 mmol)的甲苯(50 mL)和水(5 mL)中加入磷酸鉀(455.4 mg, 2.146 mmol)，2-雙環己基膦-2',6'-二甲氧基聯苯(66.06 mg, 0.161 mmol)和醋酸鈀(24.04 mg, 0.107 mmol)，氮氣鼓泡並在 105℃下油浴反應 2 小時。反應完畢，乙酸乙酯(200 mLX2)和飽和食鹽水(100 mLX4)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。得到粗品經矽膠柱層析 (0-70% 乙酸乙酯/石油醚)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-環丙基-2,5-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(520

mg, 粗品)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=707.2。

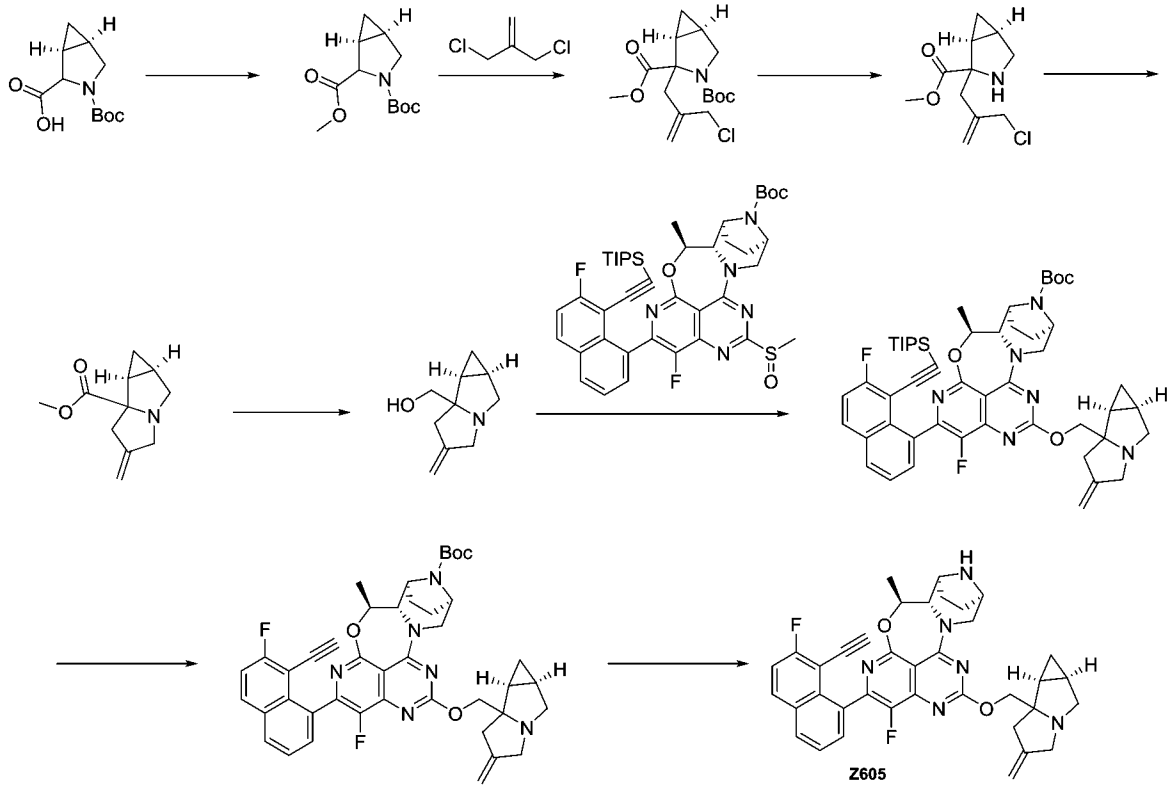
【0631】 步驟六：在 0ºC 下，向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-環丙基-2,5-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(379.0 mg, 0.537 mmol)的二氯甲烷(30.0 mL)溶液中加入 間氯過氧苯甲酸(188.3 mg, 1.09 mmol)。冰水浴下攪拌 1 小時。用飽和亞硫酸鈉淬滅並用二氯甲烷(100 mLX2)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品，將其通過矽膠柱層析 (0-10% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-環丙基-2,5-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(390 mg, 粗品)，為白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=723.3。

【0632】 步驟七：0℃下，向含有(1-(嗎啉甲基)環丙基)甲醇(100 mg, 0.5850 mmol)的四氫呋喃(10.0 mL)溶液中加入氫化鈉(70.0 mg, 1.754 mmol)，該溫度下攪拌 10 分鐘後，再加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-環丙基-2,5-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(390 mg, 粗品)，四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 10 分鐘，室溫下攪拌 0.5 小時。反應結束後，用飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，

過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析(0-5% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-環丙基-2,5-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(150 mg, 粗品)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=830.3。

【0633】 步驟八：冰水浴下，向二氯甲烷(10.0 mL)中緩慢加入叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-環丙基-2,5-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(150 mg, 粗品)，最後加入鹽酸的二氧六環溶液(5.0 mL, 4M, 20.0 mmol)，反應混合物在室溫下攪拌 1.0 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到白色固體 4-環丙基-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-2,5-二甲基苯胺 (4-cyclopropyl-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-methyl-12-((1-(morpholinomethyl)cyclopropyl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-2,5-dimethylaniline) (Z717, 5.0 mg, 收率:1.5%)。ES-API: $[M+H]^+$= 630.4。

【0634】 實施例 41 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((1aR,6bS)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基基[1,8-ab]庚烯(Z605)



【0635】 步驟一：將碳酸鉀(548 mg, 3.960 mmol)和碘甲烷(375 mg, 2.640 mmol)加入到(1S,5R)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸(300 mg, 1.320 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中，室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，向反應液加入乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL)，分層的有機相用飽和食鹽水洗 3 次，經無水硫酸鈉乾燥，過濾、濾液減壓濃縮，得到粗品 3-(叔丁基)2-甲基(1S,5R)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯(318 mg)。ES-API: $[M-55]^+$= 186.1。

【0636】 步驟二：氮氣保護下，3-(叔丁基)2-甲基(1S,5R)-3-氮雜雙

環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯(318 mg, 1.318 mmol)溶解於無水四氫呋喃(10 mL)，混合物置於乾冰-丙酮浴中。雙三甲基矽基胺基鋰溶液(2.6 mL, 2.636 mmol, 1 M 四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 1 小時。然後將 3-氯-2-(氯甲基)丙烯-1-烯(823 mg, 6.590 mmol)的無水四氫呋喃(5 mL)溶液通過注射器緩慢加到上述溶液中，反應液在-78 ºC 繼續攪拌 1 小時，緩慢升至室溫、攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全，加入飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅反應，乙酸乙酯萃取(15 mL X3)，有機相用飽和食鹽水洗(15 mLX3)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(乙酸乙酯：石油醚= 0~ 15%)得到 3-(叔丁基)2-甲基(1S,5R)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯(180 mg, 收率: 41%)。ES-API: $[M-55]^+$= 274.

【0637】 步驟三：冰水浴下，將 4M 鹽酸/二氧六環溶液(2 mL)緩慢加入到 3-(叔丁基)2-甲基(1S,5R)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯(180 mg, 0.546 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，0 ºC 攪拌 1 小時，LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮，得到粗品(1S,5R)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯 (125 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 230.2。

【0638】 步驟四：室溫下，將碳酸氫鈉(229 mg, 2.721 mmol)和碘化鉀(26 mg, 0.054 mmol)加入到(1S,5R)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯(125 mg, 0.544 mmol)的乙腈(10 mL)溶液中，室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全，經過濾、乙腈洗滌，

濾液減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(甲醇：二氯甲烷= 0~ 10%)得到(1aR,6bS)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-羧酸甲酯(89 mg, 收率: 85 %)。ES-API: $[M+H]^+$ = 194.2。

【0639】 步驟五：氮氣保護下，(1aR,6bS)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-羧酸甲酯(89 mg, 0.461 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，混合物置於冰水浴中，四氫鋁鋰溶液(1 mL, 0.921 mmol, 1 M 四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，加入十水硫酸鈉淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾、濾液減壓濃縮，得到粗品((1aR,6bS)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲醇(76 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 166.1。

【0640】 步驟六：將((1aR,6bS)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲醇(31 mg, 0.190 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(7.6 mg, 0.190 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S，5aS，6S，9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(50 mg, 0.063 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(10 mLX2)，飽和食鹽水(10 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(((1aR,6bS)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-

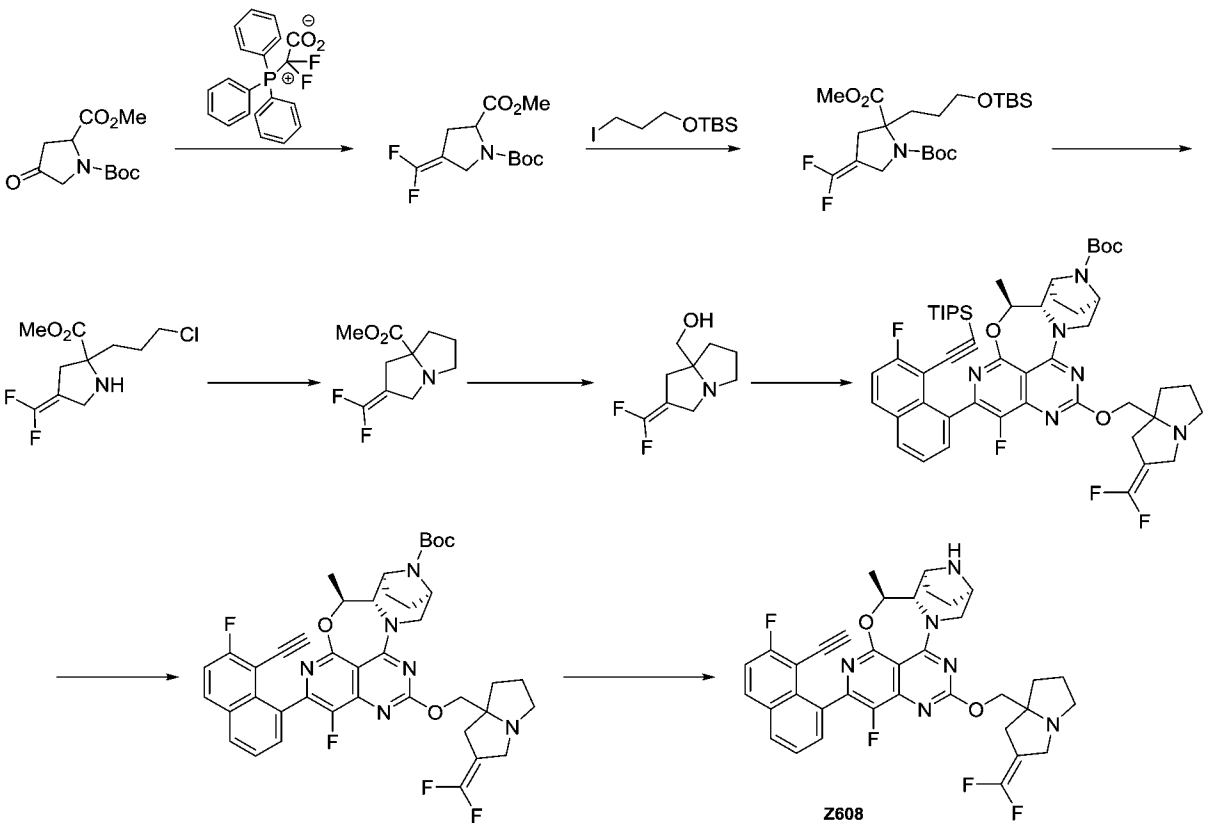
基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(48 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 889.3.

【0641】 步驟七：將氟化銫(82 mg, 0.540 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(((1aR,6bS)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(48 mg, 0.054 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(15 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((1aR,6bS)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a，11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(39 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 733.3.

【0642】 步驟八：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(2 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((1aR,6bS)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽((39 mg, 0.053 mmol)的乙腈(1 mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)(色譜條件：

15mL-50-70-13min)純化得到類白色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((1aR,6bS)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基基[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-(((1aR,6bS)-5-methylenehexahydrocyclopropa[a]pyrrolizin-6a(4H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z605, 1.05 mg, 收率: 3 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 633.3.

【0643】 實施例 42 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((2-(二氟亞甲基)四氫-1H)-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z608)



【0644】 步驟一：氮氣保護下，向圓底燒瓶中加入 1-(叔丁基)2-甲基 4-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸(2.5 g, 10.28 mmol)，(三苯基磷鎓基)二氟乙酸內鹽(9.5 g, 26.75 mmol)和 N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)，體系在 80℃下攪拌 6 小時。向其中加入水(100 mL)，乙酸乙酯(50 mLX2)萃取。有機相飽和食鹽水(50 mLX2)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-8%)得到 1-(叔丁基)2-甲基 4-(二氟亞甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.47 g, 收率 51%)，無色油狀物。ES-API: $[M+Na]^+$=300.1。

【0645】 步驟二：向圓底燒瓶中加入 1-(叔丁基)2-甲基 4-(二氟亞甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.4 g, 5.05 mmol)，叔丁基(3-碘丙氧基)二甲基矽烷(3.03 g, 10.11 mmol)和四氫呋喃(20 mL)。氮氣保護下，將之冷至-78℃。攪拌下，向上述反應液中緩慢滴加雙(三甲基矽烷

基)氨基鉀溶液(10.11 mL, 10.11 mmol, 1M 四氫呋喃)。滴加完畢，反應在-78℃下攪拌 30 分鐘。撤去冰浴，將反應液倒入飽和氯化銨水溶液(100 mL)中，用乙酸乙酯萃取(50 mLX3)，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-7%)得到 1-(叔丁基)2-甲基 2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙基)-4-(二氟亞甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(900 mg, 收率: 40%)，無色油。ES-API: $[M+Na]^+$=472.3。

【0646】 步驟三：氮氣保護下，向反應瓶中依次加入 1-(叔丁基)2-甲基 2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙基)-4-(二氟亞甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(200 mg, 0.44 mmol)，二氯甲烷(1 mL)，4M 氯化氫/二氧六環溶液(0.6 mL)和二氯亞碸(3 mL)。反應在 50℃下攪拌 4 小時。反應液濃縮，加入二氯甲烷(30 mL)，用飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)洗滌。有機相無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到 2-(3-氯丙基)-4-(二氟亞甲基)吡咯烷-2-羧酸甲酯(111 mg, 粗品)，黃色油狀物。ES-API: $[M+H]^+$=254.1。

【0647】 步驟四：向反應瓶中 2-(3-氯丙基)-4-(二氟亞甲基)吡咯烷-2-羧酸甲酯(220 mg, 粗品)，碳酸鉀(119 mg , 0.86 mmol)，碘化鉀(143 mg, 0.86 mmol)，和 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)。反應在 85℃下攪拌 2 小時。向反應液中加入水(50 mL)，用乙酸乙酯萃取(30 mLX3)。有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-40%)得到 2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(120 mg, 2 步收率: 64%)。

ES-API: $[M+H]^+$=218.1。

【0648】 步驟五：氮氣保護下，向圓底燒瓶中加入 2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(100 mg, 0.46 mmol)，四氫呋喃(15 mL)。將之冷至 0℃，向上述溶液中滴加硼氫化鋰溶液(0.46 mL, 0.92 mmol, 2M 四氫呋喃)。滴加完畢，反應在 0℃下攪拌 30 分鐘。向其中滴加 4M 鹽酸(1 mL)，室溫下攪拌 30 分鐘。加入 2 M 氫氧化鈉水溶液(5 mL)和水(20 mL)。用二氯甲烷/甲醇(10:1, 30 mLX3)萃取。有機相無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到(2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(40 mg, 收率: 46%)，黃色油狀物。ES-API: $[M+H]^+$=190.1.

【0649】 步驟六：將(2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(44.0mg, 0.233 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(20mg, 0.50 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(50 mg, 0.063 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 40℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (15 mLX2)，飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經矽膠柱層析(二氯甲烷：甲醇=15:1)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘

-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(60mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 913.3.

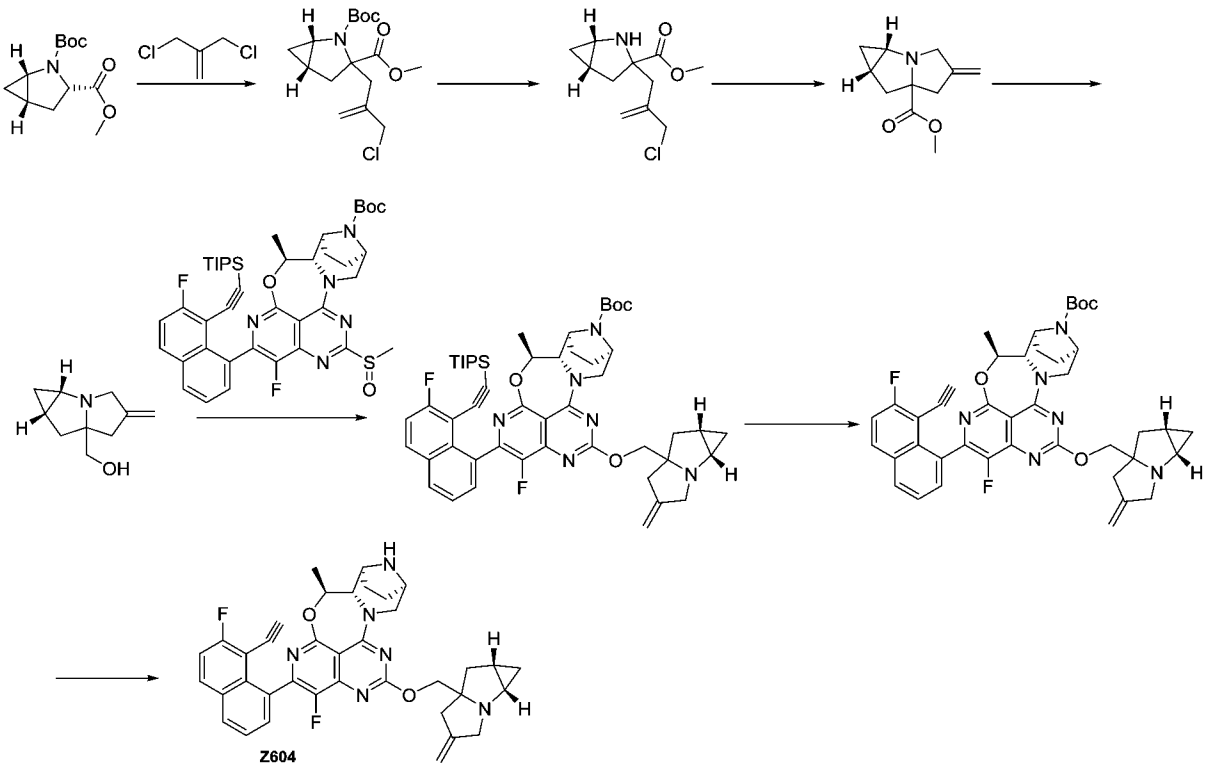
【0650】 步驟七：將氟化銫(96.0 mg, 0.63mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a，11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(60mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(5.0mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(60mL)稀釋，用水(30 mLX2)，飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1 -基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(65mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 757.3.

【0651】 步驟八：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(65mg, 粗品)的乙腈(5.0mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2) (色譜條件：15mL-35-85-

13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((2-(二氟亞甲基)四氫-1H)-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-12-((2-(difluoromethylene)tetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z608, 1.0mg, 3 步總收率: 2.4 %)。

ES-API: $[M+H]^+$= 657.3.

【0652】 實施例 43 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1aS,6aS)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z604)



【0653】 步驟一：氮氣保護下，2-(叔丁基)3-甲基(1S,3S,5S)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸酯(1.0 g, 4.1 mmol)溶解於無水四氫呋喃(10 mL)，混合物置於乾冰-丙酮浴中。雙三甲基矽基胺基鋰溶液(8.3 mL, 8.3 mmol, 1 M 四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 1 小時，將 3-氯-2-(氯甲基)丙烯-1-烯(2.59 g, 20.7 mmol)的無水四氫呋喃(10 mL)溶液通過注射器緩慢加到上述溶液中，反應液在-78 °C 繼續攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，飽和氯化銨溶液(50 mL)淬滅反應，乙酸乙酯萃取(50 mLX3)，有機相用飽和食鹽水洗(50 mLX3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=20:1)得到 2-(叔丁基)3-甲基(1S,5S)-3-(2-(氯甲基)烯丙基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯(1.28g, 收率: 93 %)。ES-API: $[M-56]^+$= 274.1。

【0654】 步驟二：室溫下，將 4M 鹽酸/二氧六環溶液(15mL)緩慢加入到 2-(叔丁基)3-甲基(1S,5S)-3-(2-(氯甲基)烯丙基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯(1.28g, 3.7 mmol)的乙腈(3 mL)溶液中，室溫攪拌 0.5 小時，LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮，得到(1S,5S)-3-(2-(氯甲基)烯丙基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯(0.89 g, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 230.2。

【0655】 步驟三：室溫下，將碳酸氫鈉(1.6 g, 19.5 mmol)和碘化鉀(65 mg, 0.39 mmol)加入到(1S,5S)-3-(2-(氯甲基)烯丙基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯(0.89 g, 3.9mmol)的乙腈(10 mL)溶液中，室溫攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應完全，過濾，乙腈洗滌，濾液

減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=15:1)得到(1aS,6aS)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-羧酸甲酯(510mg, 收率:68 %)。ES-API: $[M+H]^+$=194.1。

【0656】 步驟四：氮氣保護下，(1aS,6aS)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-羧酸甲酯(510mg, 2.6 mmol)溶解於無水四氫呋喃(10mL)，混合物置於冰水浴中，四氫鋁鋰溶液(5. 4 mL, 5. 4 mmol, 1 M 四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，加入十水硫酸鈉(510 mg)淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾，濾液減壓濃縮，得到((1aS,6aS)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲醇(410 mg, 收率: 93 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 166.2。

【0657】 步驟五：將((1aS，6aS)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲醇(47mg, 0.29 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(11 mg, 0.29 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(75 mg, 0.095 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 40℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-

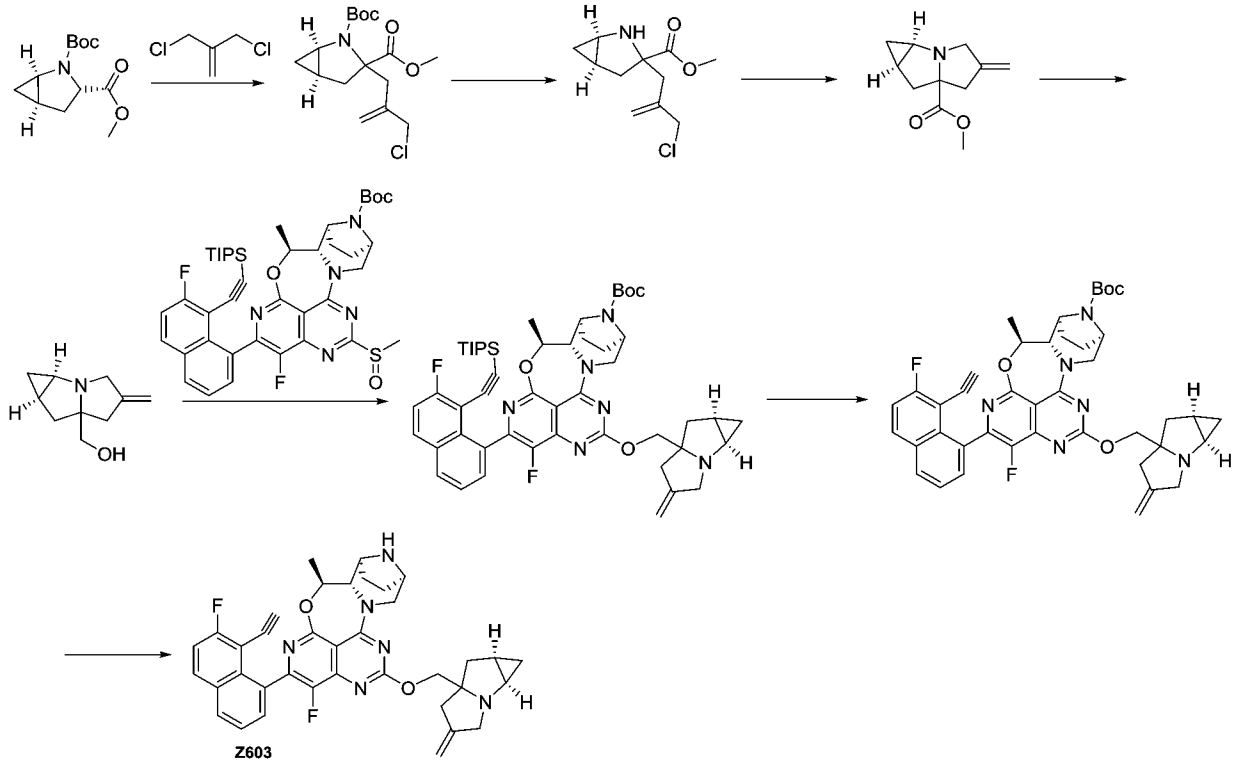
甲基-12-(((1aS,6aS)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(85 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 889.5.

【0658】 步驟六：將氟化銫(145 mg, 0.9 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(((1aS,6aS)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(85 mg，0.09 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((1aS,6aS)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(69 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 733.3.

【0659】 步驟七：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1aS,6aS)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(69 mg，0.09 mmol)的乙腈(1 mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應

液濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2) (色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1aS,6aS)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-(((1aS,6aS)-4-methylenehexahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-5a(3H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z604, 10 mg, 收率: 16 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 633.3.

【0660】 實施例 44 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((1aR,6aR)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z603)



【0661】 步驟一：氮氣保護下，2-(叔丁基)3-甲基(1R,3S,5R)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸酯(1.0 g, 4.1 mmol)溶解於無水四氫呋喃(10mL)，混合物置於乾冰-丙酮浴中。雙三甲基矽基胺基鋰溶液(8.3 mL, 8.3 mmol, 1 M 四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 1 小時，將 3-氯-2-(氯甲基)丙烯-1-烯(2.59 g, 20.7 mmol)的無水四氫呋喃(10 mL)溶液通過注射器緩慢加到上述溶液中，反應液在-78 ºC 繼續攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，飽和氯化銨溶液(50 mL)淬滅反應，乙酸乙酯萃取(50 mLX3)，有機相用飽和食鹽水洗(50 mLX3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=20:1)得到 2-(叔丁基)3-甲基(1R,5R)-3-(2-(氯甲基)烯丙基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯(1.3g, 收率: 95 %)。ES-API: $[M-56]^+$= 274.1。

【0662】 步驟二：室溫下，將 4M 鹽酸/二氧六環溶液(10mL)緩慢

加入到 2-(叔丁基)3-甲基(1R,5R)-3-(2-(氯甲基)烯丙基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯(1.3g, 3.7 mmol)的乙腈(3 mL)溶液中，室溫攪拌 0.5 小時，LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮，得到(1R,5R)-3-(2-(氯甲基)烯丙基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯(0.91 g, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 230.2。

【0663】 步驟三：室溫下，將碳酸氫鈉(1.6 g, 19.5 mmol)和碘化鉀(65 mg, 0.39 mmol)加入到(1S,5S)-3-(2-(氯甲基)烯丙基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯(0.91 g, 3.9mmol)的乙腈(10 mL)溶液中，室溫攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應完全，過濾，乙腈洗滌，濾液減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=15:1)得到(1aR,6aR)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-羧酸甲酯(500mg, 收率:65 %)。ES-API: $[M+H]^+$=194.1。

【0664】 步驟四：氮氣保護下，(1aR,6aR)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-羧酸甲酯(500mg, 2.6 mmol)溶解於無水四氫呋喃(10mL)，混合物置於冰水浴中，四氫鋁鋰溶液(5. 4 mL, 5. 4 mmol, 1 M 四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，加入十水硫酸鈉(500 mg)淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時。反應液過濾，濾液減壓濃縮，得到((1aR,6aR)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲醇(400 mg, 收率: 93 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 166.2。

【0665】 步驟五：將((1aR,6aR)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲醇(47mg, 0.29 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰

水浴下，加入氫化鈉(11 mg, 0.29 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(75 mg, 0.095 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 40℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((1aR, 6aR)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(89 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 889.5。

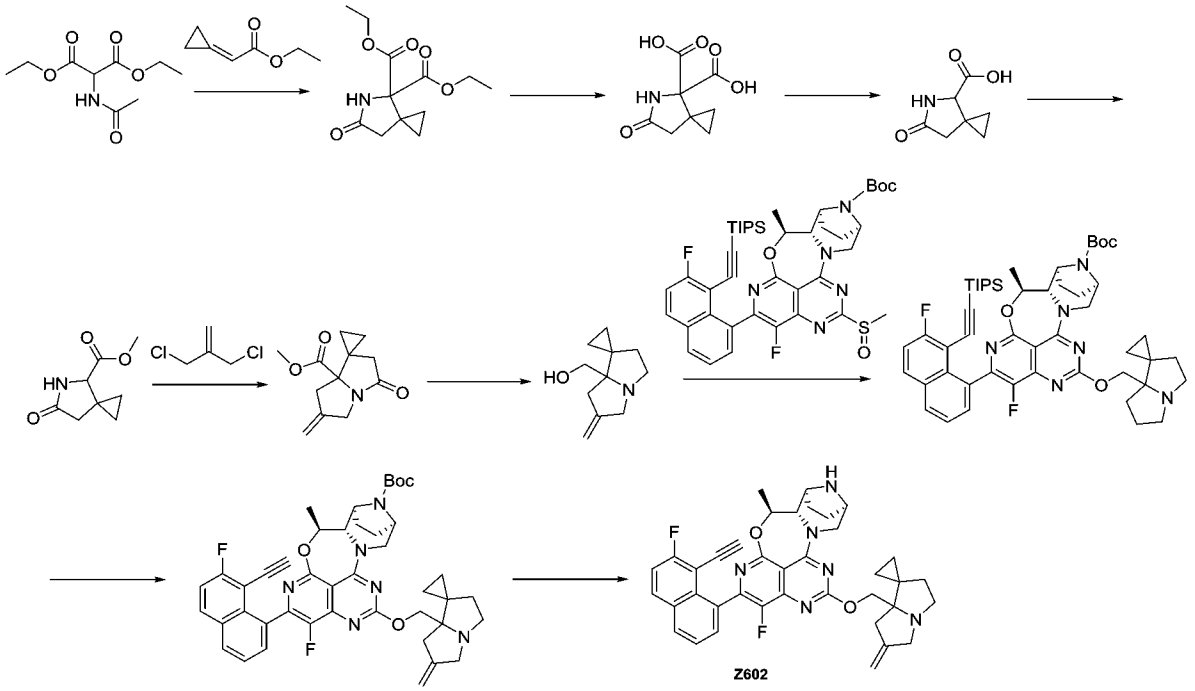
【0666】 步驟六：將氟化銫(145 mg, 0.9 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((1aR,6aR)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(89 mg, 0.1 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((1aR，

6aR)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(71 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 733.3。

【0667】 步驟七：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((1aR,6aR)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(75 mg, 0.1 mmol)的乙腈(1 mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2) (色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((1aR,6aR)-4-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-(((1aR,6aR)-4-methylenehexahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-5a(3H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z603, 4.5 mg, 收率: 7 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 633.3。

【0668】 實施例 45 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((6'-亞甲基四氫螺環[環丙基-1,1'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五

氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z602)



【0669】 步驟一：將 2-亞環丙基乙酸乙酯(1261 mg, 10.0 mmol)和 2-乙醯氨基丙酮酸二乙酯(1671 mg, 7.69 mmol)溶於乙醇(20 mL)，加入新制乙醇鈉(157 mg, 2.31 mmol)，氮氣保護，80℃反應 3 小時。反應完全濃縮，加入乙酸乙酯(200 mL)，分別用水(20 mLX2)，飽和氯化鈉(20 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮並通過矽膠柱層析純化(10~50%石油醚/乙酸乙酯)得 6-氧代-5-氮雜螺環[2.4]庚烷-4,4-二甲酸二乙酯(1099 mg, 收率 56%)。

【0670】 步驟二：將 6-氧代-5-氮雜螺環[2.4]庚烷-4,4-二甲酸二乙酯(1099 mg, 4.30 mmol)溶於甲醇(20 mL)，加入 10%氫氧化鈉溶液(5.0 mL)，60℃反應 1 小時，濃縮加水(20 mL)稀釋，2N 鹽酸調 pH 至 4-5，得到固體，過濾乾燥得 6-氧代-5-氮雜螺環[2.4]庚烷-4,4-二羧酸(770 mg, 收率 90.0 %)。

【0671】 步驟三：將 6-氧代-5-氮雜螺環[2.4]庚烷-4,4-二羧酸(770

mg, 3.87 mmol)，直接加熱至 120℃反應 1 小時，反應結束得 6-氧代-5-氮雜螺環[2.4]庚烷-4-羧酸(550 mg, 收率 91.7%)。

【0672】 步驟四：將 6-氧代-5-氮雜螺環[2.4]庚烷-4-羧酸(550 mg, 3.55 mmol)溶於甲醇(20 mL)，加入濃硫酸(0.2 mL)，60℃反應 16 小時。LC-MS 監測反應完全，反應液濃縮，加入乙酸乙酯(200 mL)，分別用飽和碳酸氫鈉(20 mLX2)，飽和氯化鈉(10 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾並通過矽膠柱層析純化(10~70%石油醚/乙酸乙酯)得 6-氧代-5-氮雜螺環[2.4]庚烷-4-羧酸甲酯(500 mg, 收率 83.3%)。

【0673】 步驟五：6-氧代-5-氮雜螺環[2.4]庚烷-4-羧酸甲酯(500 mg, 2.96 mmol)，3-氯-2-(氯甲基)丙-1-烯(592 mg, 4.74 mmol)溶於四氫呋喃(20 mL)中，-40℃加入雙三甲基矽基胺基鋰(6.0 mL, 1M)，升至室溫反應 16 小時。加入氯化銨溶液(40 mL)淬滅反應，乙酸乙酯萃取(50 mLX2)，有機相食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，得到粗品通過矽膠柱層析純化(石油醚/乙酸乙酯= 1:1)得到產品 6'-亞甲基-3'-氧代四氫螺[環丙烷-1,1'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-羧酸甲酯(207 mg, 收率: 31.56%)。

【0674】 步驟六：6'-亞甲基-3'-氧代四氫螺[環丙烷-1,1'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-羧酸甲酯(207 mg, 0.93 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)，冰浴下滴加四氫鋰鋁(4.5 mL, 1M)，加熱至 70 ℃反應 3 小時。反應液加水(0.2 mL)，15%氫氧化鈉水溶液(0.2 mL)，水(0.6 mL)淬滅，過濾，濃縮得到粗產物(6'-亞甲基四氫螺[環丙烷-1,1'-吡咯嗪]-

7a'(5'H)-基)甲醇(130 mg, 收率: 78.3%)。

【0675】 步驟七：將(6'-亞甲基四氫螺環[環丙烷-1,1'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲醇(25 mg, 0.14 mmol)溶於乾燥四氫呋喃(5 mL)，0℃下加入鈉氫(28 mg, 0.70 mmol)而後保持 0℃攪拌 15 分鐘，然後加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(50 mg, 0.063 mmol)，室溫條件下反應 16 小時。反應結束後，反應液加水(10 mL)，乙酸乙酯(15 mLX3)萃取，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮並通過矽膠柱層析純化(50~100%乙酸乙酯/石油醚)得到化合物叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((6'-亞甲基四氫螺環[環丙烷-1,1'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(35 mg, 收率：62.4%). ES-API:$[M+H]^+$= 902.1.

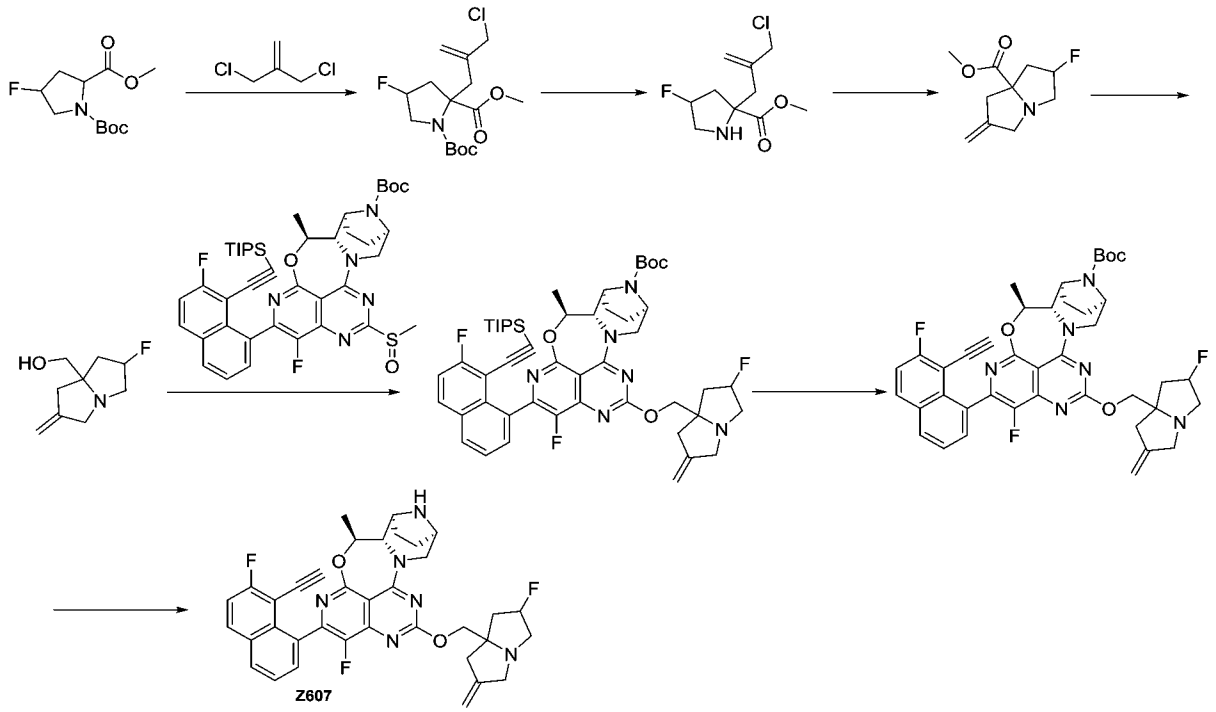
【0676】 步驟八：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((6'-亞甲基四氫螺環[環丙烷-1,1'-吡咯啉]-7a'(5'H)-甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(35 mg, 0.039 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，加入氟化銫(60 mg, 0.39 mmol),室溫反應 1 小時。反應液用乙酸乙酯(10 mLX3)萃取，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾並通過製備 HPLC(三氟乙酸法)

得到產物叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((6'-亞甲基四氫螺環[環丙基-1,1'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(20 mg, 收率 68.7%)。ES-API:$[M+H]^+$=746.3。

【0677】 步驟九：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((6'-亞甲基四氫螺環[環丙基-1,1'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(20 mg, 0.027 mmol)溶於乙腈(5 mL)中，冰浴下加入 4M 鹽酸/二氧六環溶液(1 mL)，冰浴下反應 1 小時。反應液用飽和碳酸氫鈉調 pH 至 8，乙酸乙酯(15 mLX3)萃取，旋乾，通過製備 HPLC(三氟乙酸法)得到產物(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((6'-亞甲基四氫螺環[環丙基-1,1'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-((6'-methylenetetrahydrospiro[cyclopropane-1,1'-pyrrolizin]-7a'(5'H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z602, 9.5 mg, 收率 54.4%, 三氟乙酸鹽)。ES-API:$[M+H]^+$=647.4。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 2H), 8.20 -8.01 (m, 2H), 7.71 -7.36 (m, 3H), 5.41 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.23 (s,

2H), 4.70 -4.40 (m, 3H), 4.34 -4.08 (m, 2H), 3.98 -3.44 (m, 5H), 3.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.58 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.36 -2.22 (m, 1H), 1.99 (ddd, J = 63.6, 17.5, 6.1 Hz, 5H), 1.69 -1.50 (m, 3H), 0.99 -0.77 (m, 3H), 0.78 -0.68 (m, 1H).

【0678】 實施例 46 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z607)



【0679】 步驟一：氮氣保護下，1-(叔丁基)2-甲基 4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸酯(1 g, 4.044 mmol)溶解於無水四氫呋喃(15 mL)，混合物置於乾冰-丙酮浴中。將雙三甲基矽基胺基鋰(6.1 mL, 6.066 mmol)緩慢滴加到上述溶液中，然後在此溫度下攪拌 1 小時後，將 3-氯-2-氯甲基丙烯(2.53 g, 20.222 mmol)的無水四氫呋喃(10 mL)溶液通過注射器緩慢加到上述溶液中，反應液在-78 ºC 繼續攪拌 1 小時。

LCMS 檢測反應完全，反應用飽和氯化銨溶液(30 mL)淬滅，用乙酸乙酯萃取(20 mLX3)，有機相用飽和食鹽水洗(15 mLX3)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經矽膠柱層析純化得到 1-(叔丁基)2-甲基 2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-氟吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1354 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M-55]^+$= 280.1。

【0680】 步驟二：室溫下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(10 mL)緩慢加入到 1-(叔丁基)2-甲基 2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-氟吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1354 mg, 4.044 mmol)的乙腈(6 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾得到粗品 2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-氟吡咯烷-2-羧酸甲酯(1.2 g)。ES-API: $[M+H]^+$= 236.2。

【0681】 步驟三：室溫下，將碳酸氫鈉(1.93 g, 22.979 mmol)和碘化鉀(76 mg, 0.460 mmol)加入到 2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-氟吡咯烷-2-羧酸甲酯(1.08 g, 4.596 mmol)的乙腈(60 mL)溶液中，反應混合物室溫攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應，過濾、乙腈洗滌不溶物，濾液減壓濃縮，殘留物經矽膠柱層析純化得到 2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(980 mg, 收率: 96 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 200.1。

【0682】 步驟四：氮氣保護下，2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(573 mg, 2.879 mmol)溶解於無水四氫呋喃(10 mL)，混合物置於冰水浴中。將四氫鋁鋰(5.8 mL, 219 mg, 5.76 mmol, 1 M 四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，然後在此溫度下攪拌 0.5

小時後。LCMS 檢測反應完全，反應液加入十水硫酸鈉(438 mg)淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾除去不溶物，濾液減壓濃縮得到(2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(370 mg, 收率: 56 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 172.1。

【0683】 步驟五：將(2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(53 mg, 0.308 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(12 mg, 0.308 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(81 mg, 0.103 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(10 mLX2)，飽和食鹽水(10 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(88 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 895.4。

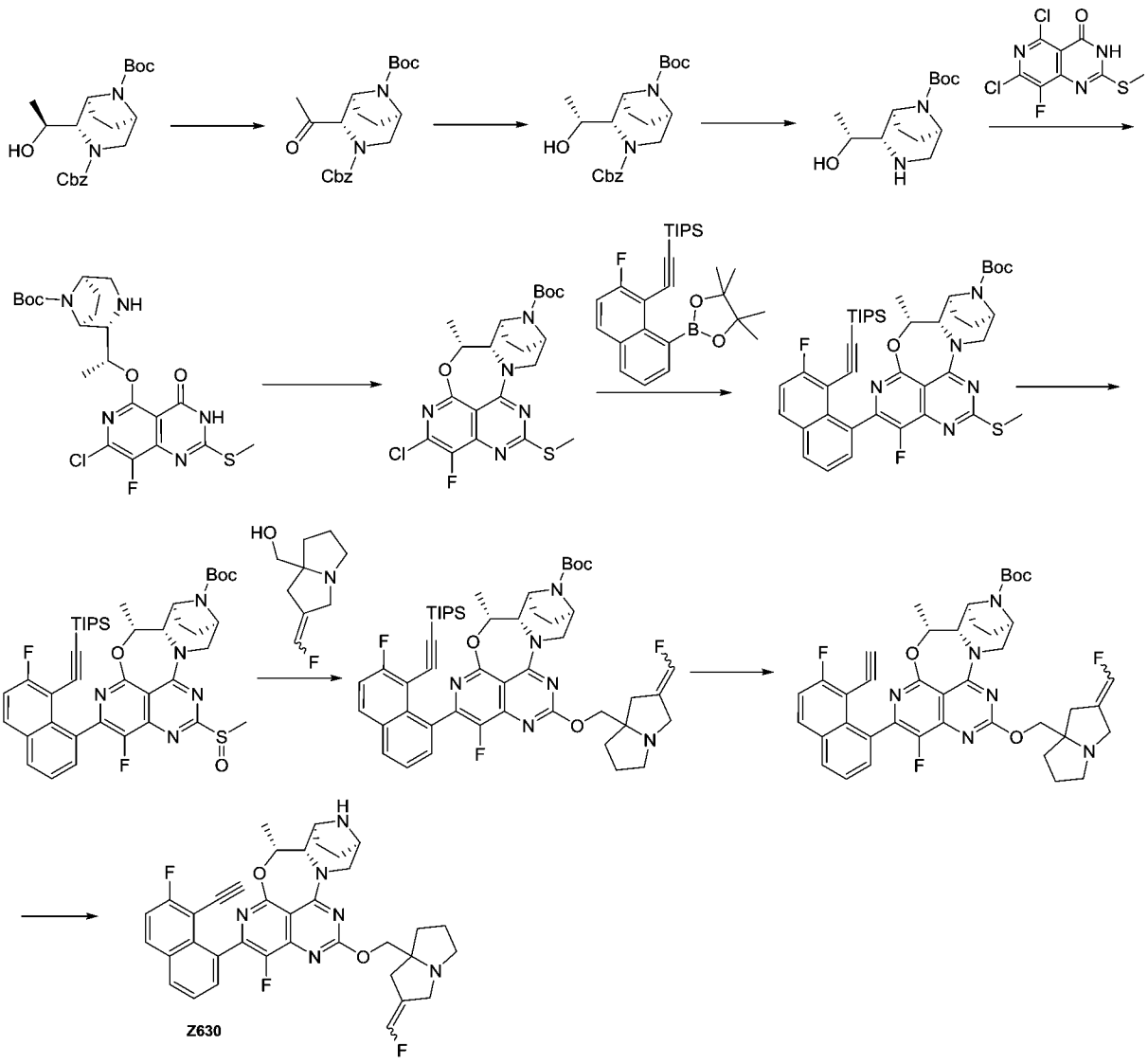
【0684】 步驟六：將氟化銫(150 mg, 0.983 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘

[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(88 mg, 0.098 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(15 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a，6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽鹽(72 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 739.3.

【0685】 步驟七：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(72 mg, 0.097 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-50-65-13min)純化得到類白色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯 (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-((2-fluoro-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-

methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z607, 11.3 mg, 收率: 18 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 639.3。

【0686】 實施例 47 合成(5R,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z630)



【0687】 步驟一：將 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-((S)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸酯(120 mg, 0.31 mmol)溶解於無水二氯甲烷(6 mL)。0℃下，加入戴斯-馬丁氧化劑(196 mg,

0.46 mmol)，於室溫下反應 2 小時，LCMS 檢測反應完全，向反應液加入飽和硫代硫酸鈉溶液(10 mL)和飽和碳酸氫鈉(10 mL)水溶液。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(20mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(0-25%乙酸乙酯/石油醚)得到 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-乙醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸酯(100 mg, 收率 87%)。ES-API: $[M+H]^+$=389.2。

【0688】 步驟二：將 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-乙醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸酯(100 mg, 0.26 mmol)溶解於無水乙醇(5 mL)。0℃下，加入 2 M 硼氫化鋰的四氫呋喃溶液(0.26 mL, 0.52 mmol)。室溫下反應 1 小時，LCMS 檢測反應完全，向反應液加入飽和氯化銨水溶液(20 mL)。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(20mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(0-40%乙酸乙酯/石油醚)得到 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-((R)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸酯(80 mg, 收率 79%)，無色油狀物。ES-API: $[M-55]^+$=335.2。

【0689】 步驟三：將 3-苄基 8-(叔丁基)(1S,2S,5R)-2-((R)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸酯(260 mg, 0.67 mmol)，鈀碳(142 mg, 0.13 mmol)，乙酸(249 mg, 1.33 mmol)和 2,2,2-三氟醚-1-醇(12 mL)依次加入到圓底燒瓶中。反應於 30℃，氫氣球條件下攪拌 16 小時，LCMS 檢測反應完全。反應液用矽藻土過濾，濾液濃縮，粗品溶解在水中，用 1M 的鹽酸調 pH 至 5。用乙酸乙酯

萃取(30 mLX1)，有機相捨棄。水相用 2M 的氫氧化鈉鹼化，用二氯甲烷/異丙醇萃取(3：1, 30 mLX3)。有機相用無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(1S,2S,5R)-2-((R)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(130 mg, 收率 76%))，黃色油。ES-API: $[M+H]^+$=257.1。

【0690】 步驟四：在 0℃下，向圓底燒瓶中加入 60%氫化鈉(61 mg, 2.54 mmol)、叔丁基(1S,2S,5R)-2-((R)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(130 mg, 0.51 mmol)、四氫呋喃(8 mL)。室溫下攪拌 10 分鐘。冷至 0℃，向其中加入 5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(284 mg, 1.01 mmol)。將反應置於 60℃油浴中攪拌 60 分鐘。LC-MS 檢測反應完成，向反應液加入飽和氯化銨水溶液(50 mL)。用乙酸乙酯(50 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(0-10%甲醇 /石油醚)得到叔丁基(1S,2S,5R)-2-((R)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧基-3,4-二氫吡啶[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(200 mg, 收率 79%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=500.2。

【0691】 步驟五：向 100 mL 圓底燒瓶中加入叔丁基(1S,2S,5R)-2-((R)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧基-3,4-二氫吡啶[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(170 mg, 0.34 mmol)，N,N-二異丙基乙胺(0.21 mL, 1.19 mmol)和二氯甲烷(15 mL)。冷至 0℃，向其中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲

六氟磷酸酯(259 mg, 0.68 mmol),反應在 30℃下攪拌 16 小時。LC-MS 檢測反應完成，向反應中加入二氯甲烷(50 mL)，然後分別用水(30 mL)和飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)洗滌。有機相無水硫酸鈉乾燥後過濾濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚:0-30%)得到叔丁基(5R,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(120 mg, 收率 73%)，黃色固體。

【0692】 步驟六:向圓底燒瓶中加入叔丁基(5R,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(110 mg, 0.23 mmol)，((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(206 mg, 0.46 mmol)、甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(17 mg, 0.023 mmol)，磷酸鉀(145 mg, 0.68 mmol)，四氫呋喃(6mL)和水(1.5 mL)。在氮氣保護下，體系於 75℃微波反應器中加熱 40 分鐘。向反應液中加入水(30 mL)，用乙酸乙酯萃取(30 mLX3)，有機相無水硫酸鈉乾燥後過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚:0-25%)得到叔丁基(5R,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(130 mg, 收率 74%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=772.3。

【0693】 步驟七:向圓底燒瓶中加入叔丁基(5R,5aS,6S,9R)-1-氟-2-

(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(130 mg, 0.17 mmol)和二氯甲烷(6 mL)。將之冷至 0℃，向上述反應液中加入間氯過氧苯甲酸(44 mg, 0.25 mmol)，反應在室溫攪拌 1 小時。向反應液中加入飽和硫代硫酸鈉水溶液(30 mL)和飽和碳酸氫鈉水溶液，用乙酸乙酯萃取(30 mLX3)，有機相乾燥後濃縮得到叔丁基(5R,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-戊糖-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(130 mg, 收率 97.8%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=788.3。

【0694】 步驟八：向圓底燒瓶中加入鈉氫(15 mg, 0.38 mmol)和四氫呋喃(4 mL)。將之冷至 0℃，向上述反應液中加入(2-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(33 mg, 0.19 mmol)溶解於無水四氫呋喃(1 mL)。室溫下反應 20 分鐘。將叔丁基(5R,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-戊糖-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(60 mg, 0.076 mmol)加到上述反應液中，於 0℃反應 20 分鐘，LCMS 檢測反應完全，向反應液加入用飽和氯化銨溶液(30 mL)。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5R,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-

12-((2-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(60 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=895.5。

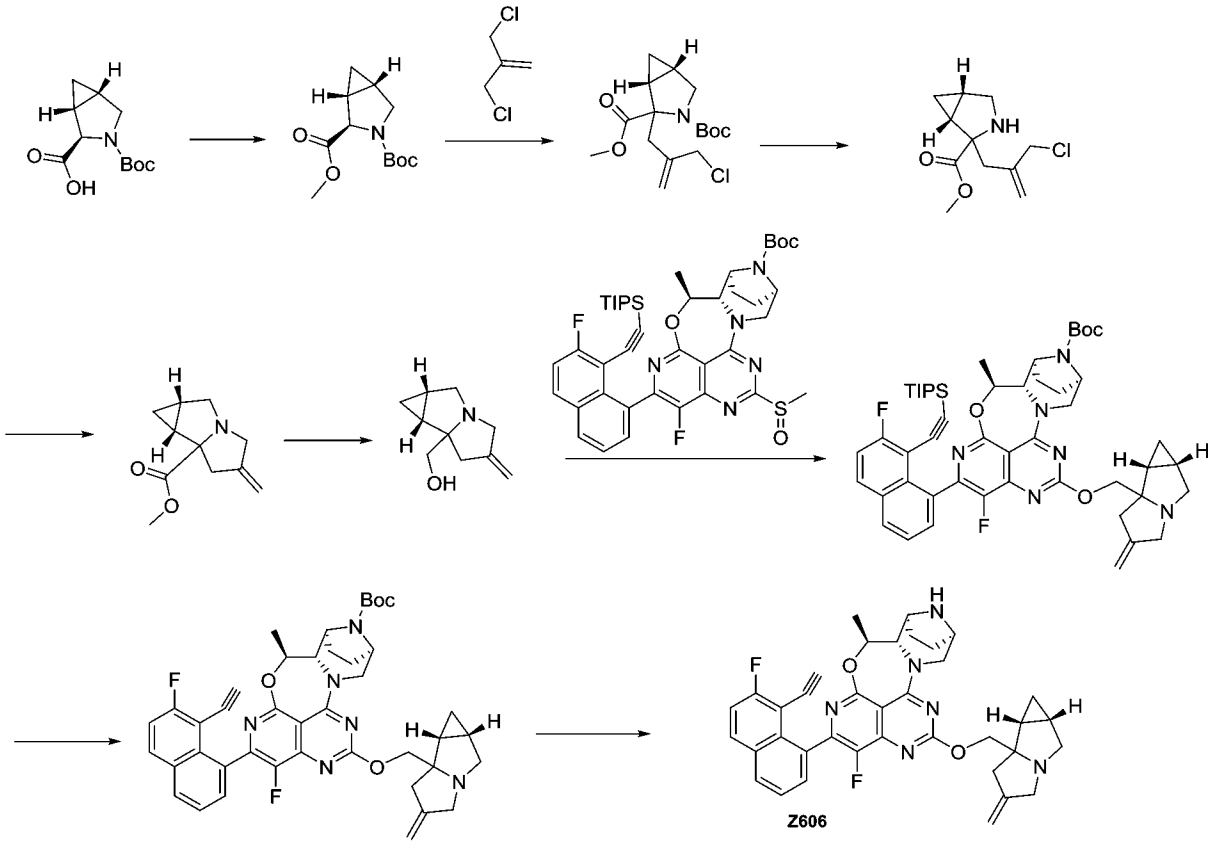
【0695】 步驟九：將氟化銫(102 mg, 0.67 mmol)加入到叔丁基(5R,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(60 mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中。反應混合物在室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5R,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(49 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 739.3。

【0696】 步驟十：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(2 mL)緩慢加入到叔丁基(5R,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(49 mg, 粗品)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 1)純化得到

(5R,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯

(5R,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-((2-(fluoromethylene)tetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z630, 10 mg, 收率 23 %)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 639.2。

【0697】 實施例 48 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((1aS,6bR)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z606)



【0698】 步驟一：冰水浴下，將碳酸鉀(456 mg, 3.3 mmol)和碘甲烷(312 mg, 2.2 mmol)加入到(1R,2R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸(250 mg, 1.1 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中，室溫攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液過濾，乙酸乙酯洗滌，濾液減壓濃縮，得 3-(叔丁基)2-甲基(1R,2R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯(265 mg, 收率: 100%)。ES-API: $[M-100]^+$= 186.1。

【0699】 步驟二：氮氣保護下，3-(叔丁基)2-甲基(1R,2R,5S)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯(220 mg, 0.9 mmol)溶解於無水四氫呋喃(10mL)，混合物置於乾冰-丙酮浴中。雙三甲基矽基胺基鋰溶液(1.8 mL, 1.8 mmol, 1 M 四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 1 小時，將 3-氯-2-(氯甲基)丙烯-1-烯(570 mg, 4.6 mmol)的無水四氫呋喃(10 mL)溶液通過注射器緩慢加到上述溶液中，反應液在-78 °C 繼續攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，飽和氯化銨溶液(50 mL)淬滅反應，乙酸乙酯萃取(50 mLX3)，有機相用飽和食鹽水洗(50 mLX3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=20:1)得到 3-(叔丁基)2-甲基(1R,5S)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯(160 mg, 收率: 53 %)。ES-API: $[M-56]^+$= 274.1。

【0700】 步驟三：室溫下，將 4M 鹽酸/二氧六環溶液(5mL)緩慢加入到 3-(叔丁基)2-甲基(1R,5S)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,3-二羧酸酯(160 mg, 0.5 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，

室溫攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮，得到(1R,5S)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯(111 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 230.2。

【0701】 步驟四：室溫下，將碳酸氫鈉(203 mg, 2.4 mmol)和碘化鉀(8 mg, 0.05 mmol)加入到(1R,5S)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-羧酸甲酯(111 mg, 0.5 mmol)的乙腈(10 mL)溶液中，室溫攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液過濾，乙腈洗滌，濾液減壓濃縮，得到(1aS,6bR)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-羧酸甲酯(94 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=194.1。

【0702】 步驟五：氮氣保護下，(1aS,6bR)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-羧酸甲酯(94 mg, 0.5 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5mL)，混合物置於冰水浴中，四氫鋁鋰溶液(1.0 mL, 1.0 mmol, 1 M 四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，加入十水硫酸鈉(100 mg)淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時。反應液過濾，濾液減壓濃縮，得到((1aS,6bR)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲醇(43 mg, 收率:54 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 166.1。

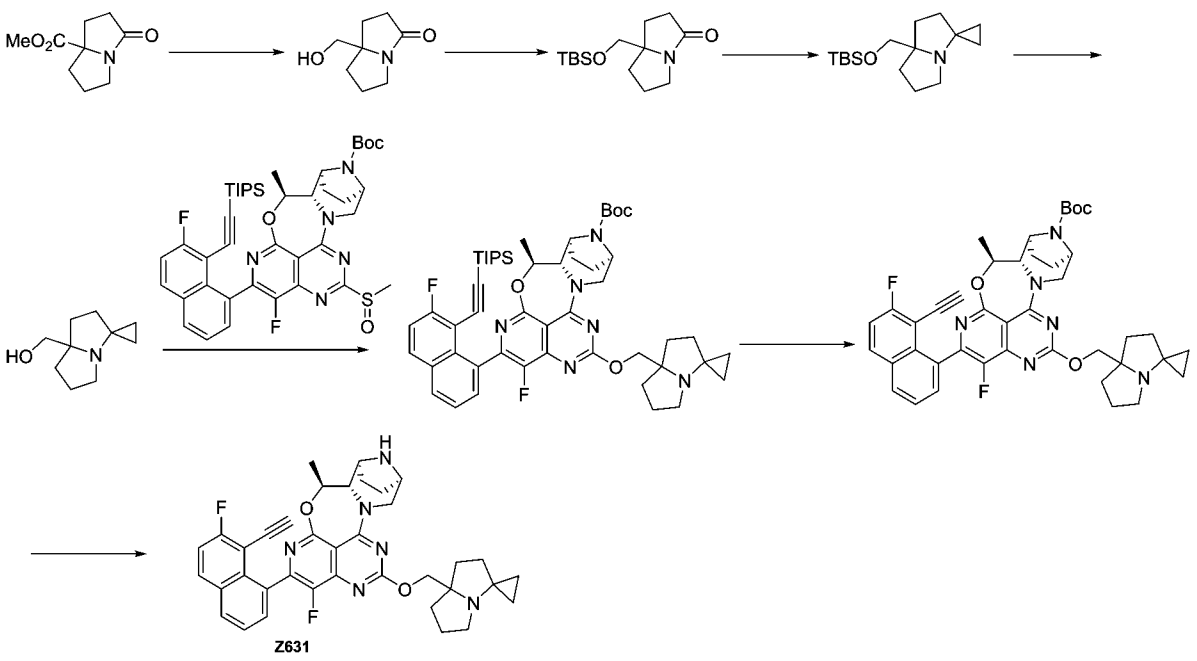
【0703】 步驟六：將((1aS,6bR)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲醇(34 mg, 0.2 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(10 mg, 0.4 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-

3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(81 mg, 0.1 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 40℃反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經矽膠柱層析(二氯甲烷：甲醇=15:1)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(((1as,6bR)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a，11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(17 mg, 收率: 20%)。ES-API: $[M+H]^+$= 889.5。

【0704】步驟七：將氟化銫(30 mg, 0.2 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((1aS,6bR)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(17 mg, 0.02 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1aS,6bR)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(15 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 733.3。

【0705】 步驟八：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1aS,6bR)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(15 mg, 0.02 mmol)的乙腈(1 mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((1aS,6bR)-5-亞甲基六氫環丙烷[a]吡咯嗪-6a(4H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-(((1aS,6bR)-5-methylenehexahydrocyclopropa[a]pyrrolizin-6a(4H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z606, 1.2 mg, 收率: 9.5 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 633.3。

【0706】 實施例 49 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((四氫螺環[環丙基-1,3'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)-甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z631)



【0707】 步驟一：將 3-氧四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(900 mg, 4.9 mmol)溶於甲醇(10 mL)，冷卻至 0 ºC，加入硼氫化鈉(373 mg, 9.8 mmol)，升至室溫反應 16 小時。反應結束後，用飽和氯化銨水溶液淬滅反應，乙酸乙酯(20 mLX3)萃取，飽和氯化鈉(20 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾得到粗產品 7a-(羥甲基)六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(600 mg, 收率 79%)。

【0708】 步驟二：將 7a-(羥甲基)六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(600 mg, 3.87 mmol)溶於二氯甲烷，加入咪唑(394 mg, 5.80 mmol)，慢慢加入叔丁基二甲基氯矽烷(870 mg, 5.80 mmol)，室溫反應 16 小時。反應結束後，加水，乙酸乙酯(30 mLX3)萃取，飽和氯化鈉(30 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾並通過矽膠柱層析純化(石油醚/乙酸乙酯= 0-50%)得到 7a-(((叔丁基二甲基矽)氧基)甲基)六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(900 mg, 收率 82.7%)。

【0709】 步驟三：將 7a-(((叔丁基二甲基矽)氧基)甲基)六氫-3H-吡

咯嗪-3-酮(900 mg, 3.2 mmol)和四異丙基氧基鈦(2.73g, 9.6mmol)溶於無水四氫呋喃，0 °C 下緩慢滴加乙基格式試劑(0.64 mL, 2.5 mol/L, 16 mmol)，然後室溫反應 16 小時。反應結束後，用飽和氯化銨水溶液淬滅反應，乙酸乙酯(30 mLX3)萃取，飽和氯化鈉(30 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾並通過矽膠柱層析純化(石油醚/乙酸乙酯= 0-30 %)得到 7a'-(叔丁基二甲基矽)氧基)甲基)六氫螺環[環丙烷-1,3'-吡咯嗪](350 mg, 收率 38.9%)。

【0710】 步驟四：將 7a'-(叔丁基二甲基矽)氧基)甲基)六氫螺環[環丙烷-1,3'-吡咯嗪](150 mg, 0.53 mmol)溶於四氫呋喃(20 mL)，加入四丁基氟化銨(2 mL)，室溫反應 2 小時。反應完全，反應液濃縮過柱純化(石油醚/乙酸乙酯=10-100%)得(四氫螺環[環丙烷-1,3'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲醇(40 mg, 收率 45.2%)。

【0711】 步驟五：將(四氫螺環[環丙烷-1,3'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲醇 (40 mg, 0.24 mmol)溶於乾燥四氫呋喃(5 mL)，0℃下加入鈉氫(48 mg, 1.2 mmol)而後保持 0℃攪拌 15 分鐘，然後加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(50 mg, 0.063 mmol)，室溫條件下反應 16 小時。反應結束後，反應液加水(10 mL)，乙酸乙酯(15mLX3)萃取，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮並通過矽膠柱層析純化(50~100%乙酸乙酯/石油醚)得到化合物叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-

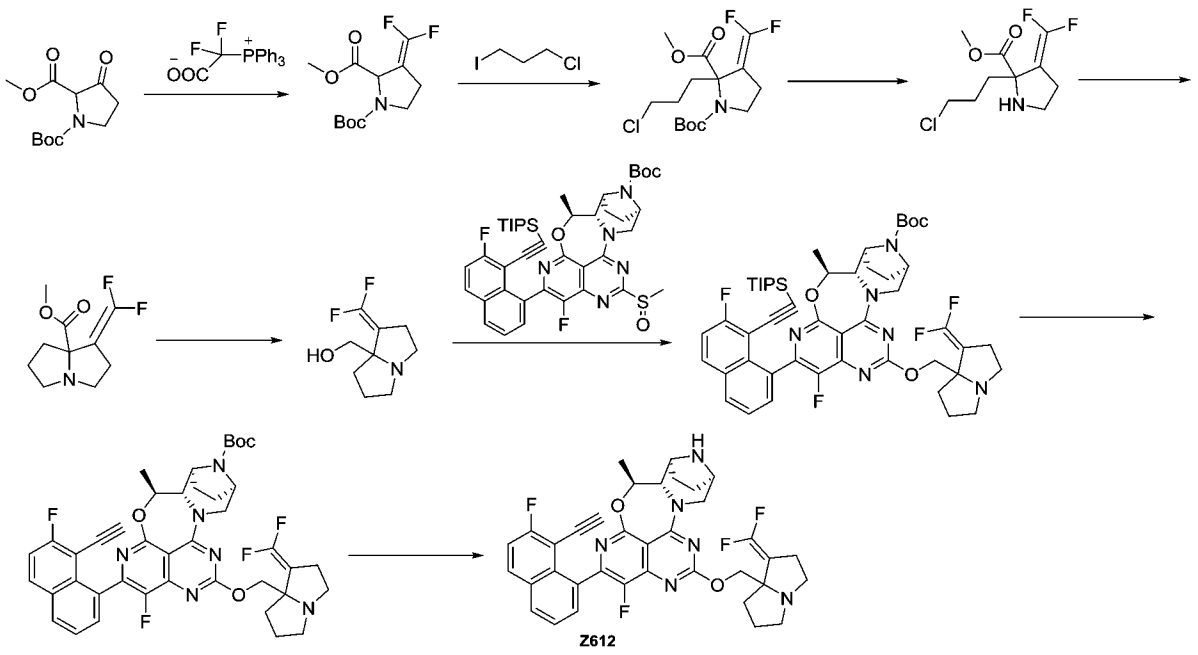
甲基-12-((四氫螺環[1,3'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(30 mg, 收率：53.5%). ES-API: $[M+H]^+$= 890.3。

【0712】 步驟六：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((四氫螺環[1,3'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(30 mg, 0.034 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，加入氟化銫(52 mg, 0.34 mmol)，室溫反應 1 小時。反應液用乙酸乙酯(10 mLX3)萃取，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾，得到粗品經製備 HPLC(三氟乙酸法)得到產物叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((四氫螺環[環丙基-1,3'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(15 mg, 收率 60.1%)。ES-API: $[M+H]^+$= 734.3。

【0713】 步驟七：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((四氫螺環[環丙基-1,3'-吡咯烷基]-7a'(5'H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(15 mg, 0.020 mmol)溶於乙腈(5 mL)中，冰浴下加入 4M 鹽酸/二氧六環溶液(1 mL)，冰浴下反應 1 小時。反應液用飽和碳酸氫鈉調 pH 至 8，乙酸乙酯(15 mLX3)萃

取，旋乾，粗品經製備 HPLC(三氟乙酸法)得到產物(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((四氫螺環[環丙基-1,3'-吡咯嗪]-7a'(5'H)-基)-甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-((tetrahydrospiro[cyclopropane-1,3'-pyrrolizin]-7a'(5'H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z631, 5.0 mg, 收率 39.4%, 三氟乙酸鹽)。ES-API: $[M+H]^+$= 634.4。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 6.1, 3.0 Hz, 2H), 7.74 -7.24 (m, 3H), 5.39 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 23.5, 13.1 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.81 -3.37 (m, 4H), 3.18 (dd, J = 33.4, 23.2 Hz, 2H), 2.63 -1.69 (m, 12H), 1.59 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 1.04 (s, 2H), 0.89 (s, 1H), 0.74 (s, 1H).

【0714】 實施例 50 合成(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z612)



【0715】 步驟一：氮氣保護下，將(三苯基磷鎓基)二氟乙酸內鹽(10 g, 28.066 mmol)加入到 1-(叔丁基)2-甲基 3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸酯(2.6 g, 10.688 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中，反應混合物加熱至 80 °C 攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應用水(500 mL)淬滅，用乙酸乙酯萃取 (30 mLX3)，有機相用飽和食鹽水洗(15 mLX3)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經矽膠柱層析(乙酸乙酯：石油醚= 0~ 5%)純化得到 1-(叔丁基)2-甲基 3-(二氟亞甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.2 g, 收率: 46 %)。ES-API: $[M-55]^+$= 222.1。

【0716】 步驟二：氮氣保護下，1-(叔丁基)2-甲基 3-(二氟亞甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.2 g, 4.328 mmol)溶解於無水四氫呋喃(15 mL)，混合物置於乾冰-丙酮浴中。將二異丙基氨基鋰(8.6 mL, 8.656 mmol)緩慢滴加到上述溶液中，然後在此溫度下攪拌 1 小時後，將 1-氯-3-碘丙烷(2.654 g, 12.984 mmol)的無水四氫呋喃(10 mL)溶液

通過注射器緩慢加到上述溶液中，反應液在-78 ºC 繼續攪拌 1 小時，然後緩慢升至室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全，反應用飽和氯化銨溶液(30 mL)淬滅，用乙酸乙酯萃取(20 mLX3)，有機相用飽和食鹽水洗(15 mLX3)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經矽膠柱層析(乙酸乙酯：石油醚= 0~ 15%)純化得到 1-(叔丁基)2-甲基 2-(3-氯丙基)-3-(二氟亞甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1128 mg, 收率: 74 %)。ES-API: $[M-55]^+$= 298.1。

【0717】 步驟三：室溫下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(10 mL)緩慢加入到 1-(叔丁基)2-甲基 2-(3-氯丙基)-3-(二氟亞甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(581 mg, 1.642 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾得到粗品 2-(3-氯丙基)-3-(二氟亞甲基)吡咯烷-2-羧酸甲酯(416 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 254.6。

【0718】 步驟四：室溫下，將碳酸氫鈉(689 mg, 8.20 mmol)和碘化鉀(27 mg, 0.164 mmol)加入到 2-(3-氯丙基)-3-(二氟亞甲基)吡咯烷-2-羧酸甲酯(416 mg, 1.640 mmol)的乙腈(15 mL)溶液中，反應混合物室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全，反應液過濾、乙腈洗滌不溶物，濾液減壓濃縮得到 1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(356 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 218.6。

【0719】 步驟五：氮氣保護下，1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(356 mg, 1.639 mmol)溶解於無水四氫呋喃(10 mL)，混合物置於冰水浴中。將四氫鋁鋰(3.3 mL, 3.278 mmol, 1 M

四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，然後在此溫度下攪拌 0.5 小時後。LCMS 檢測反應完全，反應液加入十水硫酸鈉淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾除去不溶物，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(甲醇：二氯甲烷= 0~ 40 %)純化得到(1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(180 mg, 收率: 58 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 190.1

【0720】 步驟六：將(1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(58 mg, 0.305 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(12 mg, 0.305 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(80 mg, 0.102 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0℃ 反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(10 mLX 2)，飽和食鹽水(10 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(92 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 913.4。

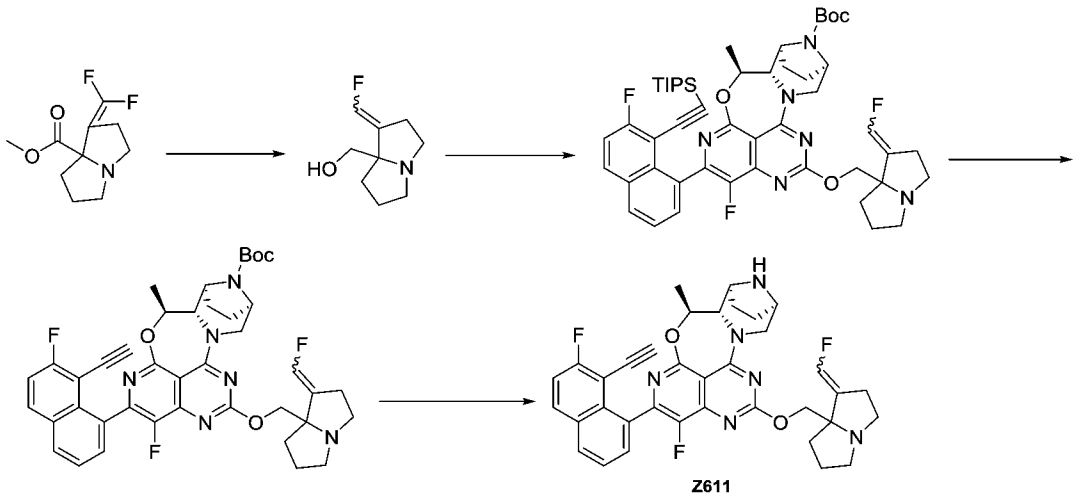
【0721】 步驟七：將氟化銫(153 mg, 1.008 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲

氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(92 mg, 0.101 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(15 mL)稀釋，用水(15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(76 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 757.2。

【0722】 步驟八：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(76 mg, 0.100 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(三氟乙酸法)(色譜條件：15mL-10-30-13min)純化得到類白色固體(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(difluoromethylene)tetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-2-

(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene(Z612, 27.1 mg, 收率: 41 %, 三氟乙酸鹽)。ES-API: $[M+H]^+$= 657.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.24-8.16 (m, 3 H), 7.70-7.53 (m, 3 H), 5.16-5.13 (m, 1 H), 4.53-4.46 (m, 1 H), 4.31-4.21 (m, 2 H), 4.03-3.99 (m, 2 H), 3.63-3.62 (m, 1 H), 3.52-3.49 (m, 1 H), 3.12-3.05 (m, 2 H), 2.98-2.92 (m, 1 H), 2.78-2.55 (m, 3 H), 2.07-2.01 (m, 1 H), 1.93-1.57 (m, 8 H), 1.46-1.42 (m, 3 H).

【0723】 實施例 51 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((1-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z611)



【0724】 步驟一：氮氣保護下，向圓底燒瓶中加入 1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(319.3mg, 1.47 mmol)，四氫呋喃(15 mL)，將之冷至 0℃，向上述溶液中滴加硼氫化鋰溶液(10.0 mL,

10.0mmol, 1M 四氫呋喃)。滴加完畢，反應在 0℃下攪拌 30 分鐘。向其中滴加 4M 鹽酸(1 mL)，室溫下攪拌 30 分鐘。加入 2 M 氫氧化鈉水溶液(5 mL)和水(20 mL)。用二氯甲烷/甲醇(10:1, 30 mLX3)萃取。有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮得到(1-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(130mg, 收率: 46%)，黃色油狀物。ES-API: $[M+H]^+$=172.1。

【0725】 步驟二：將(1-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(50.0mg, 0.292 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(48mg, 1.20 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(70.0mg, 0.089 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 40℃反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經矽膠柱層析純化(二氯甲烷：甲醇=15:1)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(130mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 895.3。

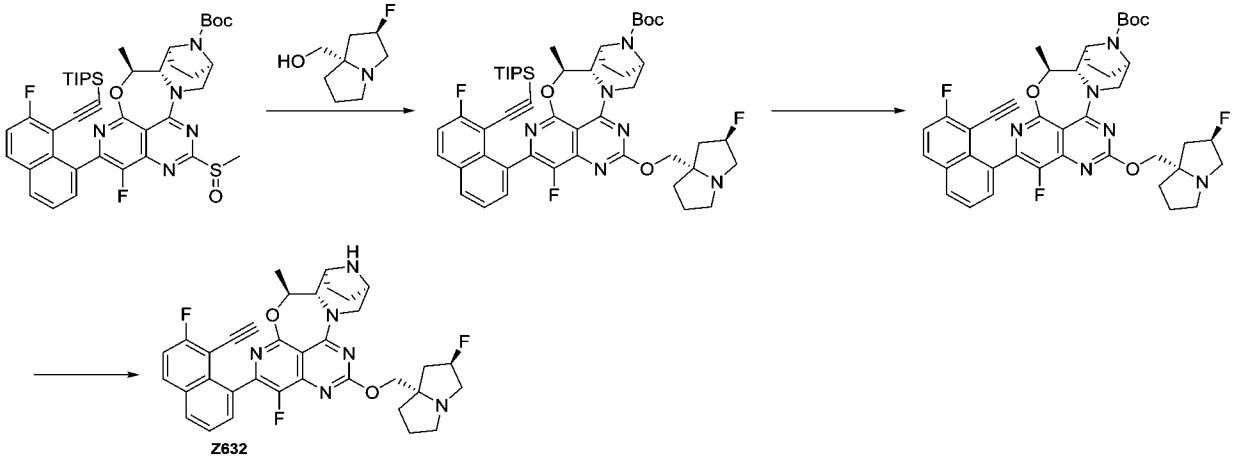
【0726】 步驟三：將氟化銫(96.0 mg, 0.63mmol)加入到叔丁基

(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(130mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(5.0mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(60mL)稀釋，用水(30 mLX2)，飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((1-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(100mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 739.2。

【0727】 步驟四：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((1-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(100mg, 粗品)的乙腈(5.0mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((1-(氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯 (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-

fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-((1-(fluoromethylene)tetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene(Z611, 4.8mg, 3 步總收率: 2.4 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 639.3。

【0728】 實施例 52 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z632)



【0729】 步驟一：將((2R，7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(24mg, 0.15mmol)溶於乾燥四氫呋喃(5 mL)，0℃下加入鈉氫(15mg, 0.38mmol)而後保持 0℃攪拌 15 分鐘，然後加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(60mg, 0.076mmol)，0℃條件下反應 1 小時。反應結束後，反應液加水(10 mL)，乙酸乙酯(15mLX3)萃取，無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾並通過矽膠柱層析

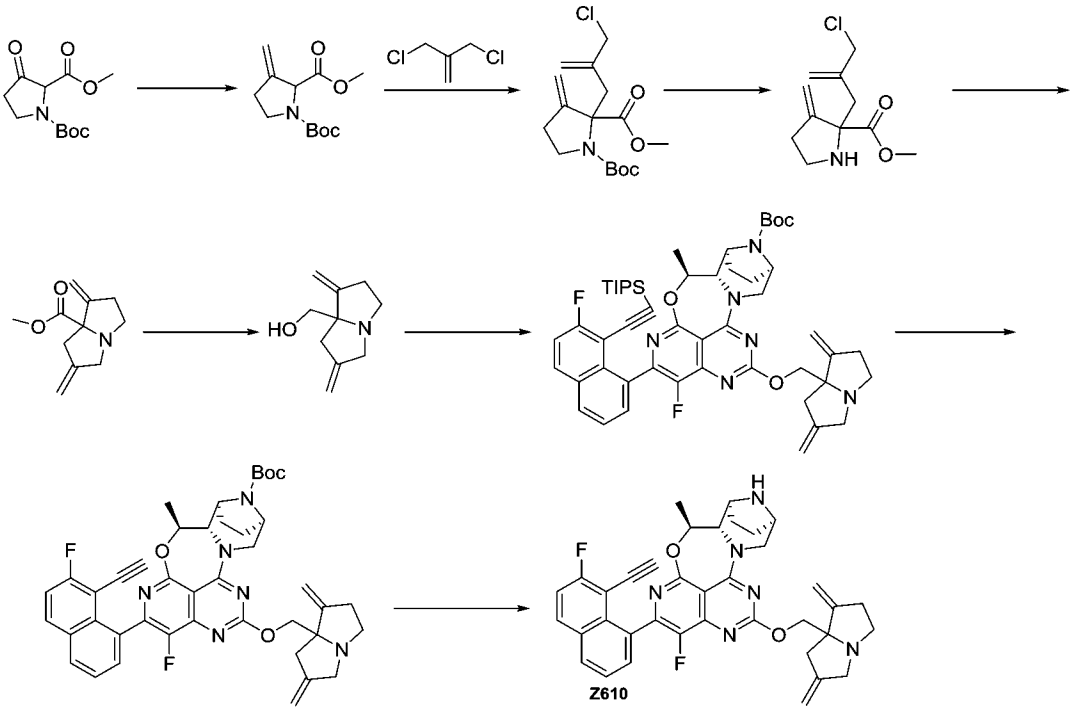
純化(50~100%乙酸乙酯/石油醚)得到化合物叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(40mg, 收率：60.4%)。ES-API:$[M+H]^+$=882.3。

【0730】步驟二：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(40mg, 0.045 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，加入氟化銫(68mg, 0.45mmol)，室溫反應1小時。反應液用乙酸乙酯(10 mLX3)萃取，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾並通過製備HPLC(三氟乙酸法)得到產物叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(25mg, 收率 76.4%)。ES-API:$[M+H]^+$=727.2。

【0731】步驟三：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(25mg, 0.034mmol)溶於乙腈(5 mL)

中，冰浴下加入 4M 鹽酸/二氧六環溶液(1mL)，冰浴下反應 2 小時。反應液用飽和碳酸氫鈉調 pH 至 8，乙酸乙酯(15mLX3)萃取，旋乾，粗品經製備 HPLC(三氟乙酸法)得到產物(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z632, 10.5mg, 收率 47.9%, 三氟乙酸鹽)。ES-API:$[M+H]^+$=627.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.21 -7.90 (m, 2H), 7.76 -7.26 (m, 3H), 5.63 -5.35 (m, 2H), 4.71 -4.47 (m, 3H), 4.24 (s, 1H), 3.78 (dt, J = 29.2, 23.7 Hz, 6H), 3.33 (s, 2H), 2.29 (ddd, J = 136.4, 66.9, 25.3 Hz, 12H), 1.60 (t, J = 6.0 Hz, 3H).

【0732】 實施例 53 合成(5S,5aS,6S,9R)-12-((1,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚二烯(Z610)



【0733】 步驟一：甲基三苯基溴化膦(18.35g, 51.38 mmol)加入四氫呋喃(150 mL)中，冷卻至 0℃。在氮氣氛圍下，0℃條件下，向上述混合物中加入叔丁醇鉀的四氫呋喃溶液(51.38mL, 51.38 mmol, 1M)，加入完畢後，反應升至室溫攪拌 1 小時。1-(叔丁基)2-甲基-3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸酯(5.0g, 20.55 mmol)溶於四氫呋喃(20 mL)中，在氮氣氛圍下，緩慢加入上述反應液中。滴加完畢後，在室溫下繼續攪拌 3 小時。向反應液中加入飽和氯化銨(30 mL)，乙酸乙酯(100 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(200mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0%-8%)純化得到 1-(叔丁基)2-乙基 3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.2g, 收率 24.2%)，無色透明液體。ES-API: $[M-Boc+H]^+$=186.1。

【0734】 步驟二：-78℃條件下，向 1-(叔丁基)2-甲基 3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.1g, 4.56 mmol)的乾燥四氫呋喃(15.0mL)溶液

中滴加入雙三甲基矽基胺基鋰(9.2mL, 9.2 mmol)，在該溫度下攪拌1小時。1小時後，3-氯-2-氯甲基丙烯(2.85 g, 22.794 mmol)緩慢滴加到上述溶液中，緩慢升至室溫反應2小時。反應結束後，反應液中加入水(100 mL)，乙酸乙酯(100 mLX4)萃取。飽和食鹽水(200 mLX3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-10%)純化得到 1-(叔丁基)2-甲基 2-(2-(氯甲基)烯丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(899 mg, 收率 57.8%)，無色透明油狀液體。ES-API: $[M-Boc+H]^+$=274.1。

【0735】 步驟三：0℃下，向 1-(叔丁基)2-甲基 2-(2-(氯甲基)烯丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(900mg, 2.729 mmol)的乙腈(5.0mL)溶液中加入鹽酸的二氧六環溶液(10 mL, 10.000 mmol)，該溫度下攪拌反應1.5小時。反應完畢，減壓旋乾溶劑，得到粗品 2-(2-(氯甲基)烯丙基)-3-亞甲基吡咯烷-2-羧酸甲酯(626.80mg, 粗品)，直接用於下一步反應。ES-API: $[M+H]^+$=274.1。

【0736】 步驟四：0℃下，向 2-(2-(氯甲基)烯丙基)-3-亞甲基吡咯烷-2-羧酸甲酯(626.80mg, 2.725mmol)的乙腈(5.0mL)溶液中加入碘化鉀(45.24mg, 0.273mmol)和碳酸氫鈉(1144.76mg,13.626mmol)，室溫下反應過夜。反應結束後，反應液中加入水(100 mL)，乙酸乙酯(100 mLX4)萃取。飽和食鹽水(200 mLX3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0-10%)純化得到 1,6-二甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(400 mg, 75.96%)。ES-API: $[M+H]^+$=194.2。

【0737】 步驟五：1,6-二甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(200mg, 1.036 mmol)溶於四氫呋喃(10mL)中，冷卻至 0℃，在氮氣氛圍下，向上述溶液中加入四氫鋰鋁溶液(2.0 mL, 2.0mmol, 1M 四氫呋喃)。反應在 0℃下攪拌 1 小時。加入水(0.03 mL)淬滅反應，加入 15%氫氧化鈉水溶液(0.03 mL)和水(0.09 mL)，加入四氫呋喃(10 mL)，過濾，濾液濃縮得到(1,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(130mg, 收率 77%)，無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$=166.1。

【0738】 步驟六：將(1,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(60mg, 0.3610 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(58.0mg, 1.444mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(90mg, 0.113 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 40℃反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX 2)，飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經矽膠柱層析(二氯甲烷：甲醇=15:1)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((1,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6 ,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(130mg, 粗品)。ES-API:

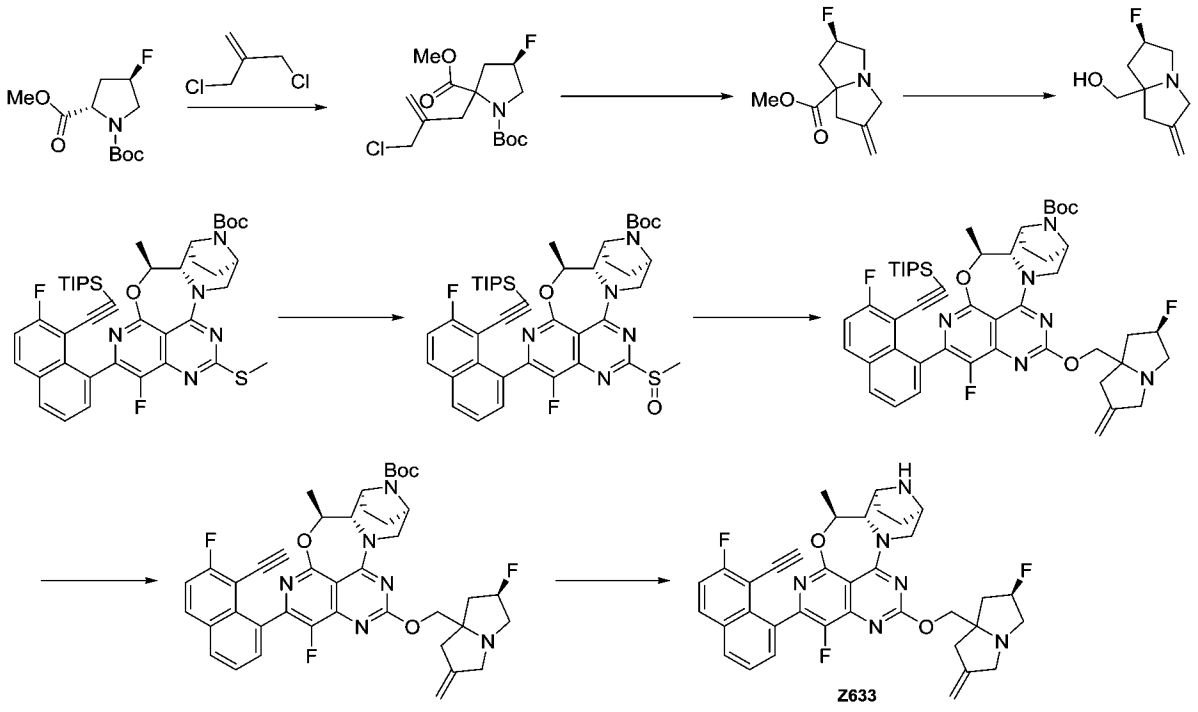
$[M+H]^+$= 889.3。

【0739】 步驟七：將氟化銫(96.0 mg, 0.63mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((1,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6 ,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(130mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(5.0mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(60mL)稀釋，用水(30 mLX2)，飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((1,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲基壬萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(110mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 733.2。

【0740】 步驟八：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((1,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲基壬萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(110mg, 粗品)的乙腈(5.0mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-12-((1,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-

氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚二烯 (5S,5aS,6S,9R)-12-((1,6-dimethylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z610, 15.0mg, 3 步總收率: 20.8 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 633.3。

【0741】 實施例 54 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯(Z633)



【0742】 步驟一：氮氣保護下，將 1-(叔丁基)2-甲基(2S,4R)-4-氟吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.24 g, 5.0 mmol)溶解於無水四氫呋喃(20.0 mL)，混合物置於乾冰-乙醇浴中。將雙三甲基矽基胺基鋰(10.0 mL,

10.0 mmol, 1 M 四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 15 分鐘後，將 3-氯-2-氯甲基丙烯(1.39 mL, 15.0 mmol)緩慢加到上述溶液中。-78 ºC 攪拌 1 小時後，用飽和氯化銨溶液淬滅反應，乙酸乙酯萃取 3 次，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-20%)純化得到 1-(叔丁基)2-甲基(4R)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-氟吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.43 g, 收率: 85%)。ES-API: $[M-55]^+$= 280.0。

【0743】 步驟二：0 ºC 下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(2.5 mL)緩慢加入到 1-(叔丁基)2-甲基(4R)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-氟吡咯烷-1,2-二羧酸酯(336 mg,1 .0 mmol)的乙腈(10.0 mL)溶液中，反應混合物升溫至室溫攪拌 1 小時後，向其中加入碳酸氫鈉(5 g)，室溫下攪拌 1 小時後。抽濾，取濾液，減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0-8%)純化得到(2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(200 mg, 收率: 100%)。ES-API: $[M+H]^+$= 200.1。

【0744】 步驟三：氮氣保護下，(2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(99 mg, 0.50 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5.0 mL)，混合物置於冰水浴中，向溶液中緩慢滴加氫化鋁鋰(0.60 mL, 0.60 mmol, 1 M 四氫呋喃)，在此溫度下攪拌 0.5 小時後，緩慢加入十水硫酸鈉淬滅反應，升溫至室溫後攪拌 0.5 小時。抽濾，濾液減壓濃縮得到((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(74 mg, 收率: 86%)。ES-API: $[M+H]^+$= 172.0。

【0745】 步驟四：0ºC 下，向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-

8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸酯(50 mg, 0.065 mmol)的二氯甲烷(5.0 mL)溶液中，加入間氯過氧苯甲酸(17 mg, 0.08 mmol, 85%純度)，0℃攪拌 0.5 小時後，向其中加入飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和亞硫酸鈉水溶液，劇烈攪拌 15 分鐘後,有機相分離，水相用二氯甲烷萃取 2 次，有機相收集並用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾，得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a ,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸酯(粗品)，不經純化直接用於下一步反應。ES-API: $[M+H]^+$= 788.3。

【0746】　步驟五：0 ℃下，向步驟三鐘得((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇粗品的四氫呋喃(5.0 mL)中加入氫化鈉(60% 分散在油中)(10 mg, 0.26 mmol)。反應 15 分鐘後，向反應液中滴加步驟四中的叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸酯粗品粗品的四氫呋喃溶液(1.0 mL)。0 ℃下反應 0.5 小時後，向反應液中緩慢加入飽和氯化銨水溶液，用二氯甲烷萃取 3 次，有機相收集並用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾，粗品用製備薄層層析(乙酸乙酯/石油醚 80%)得到

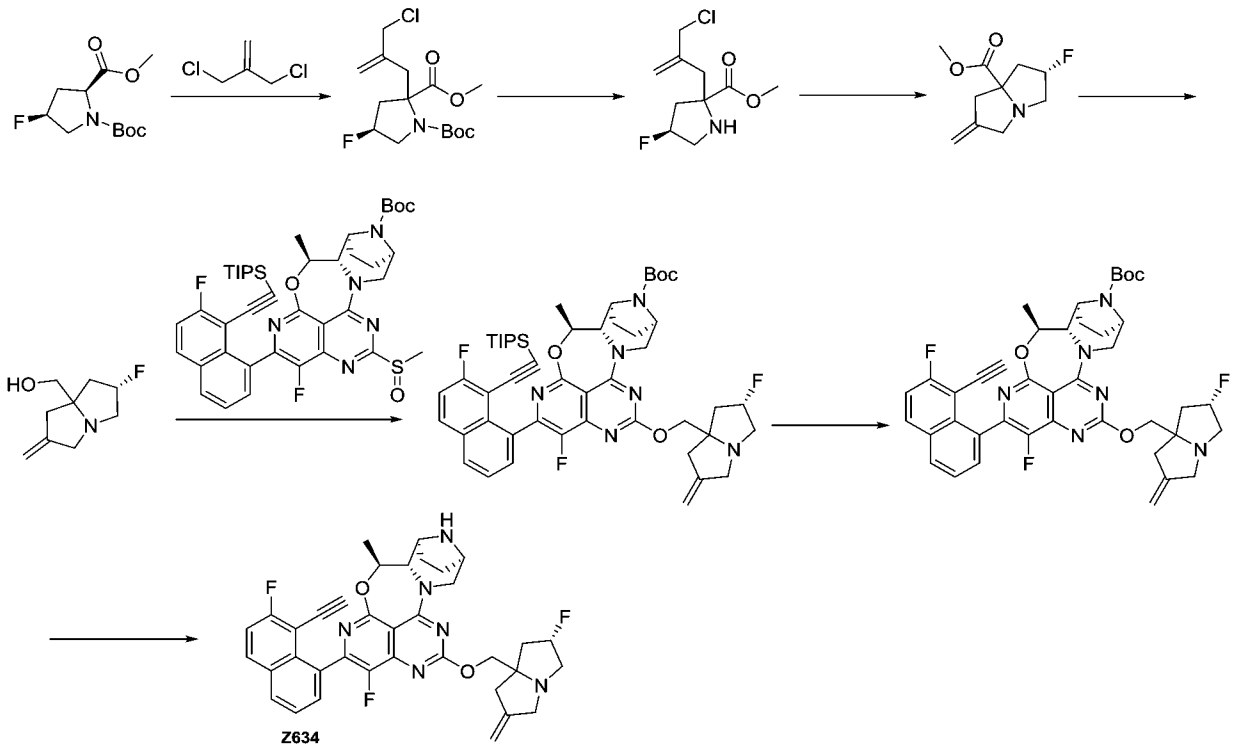
產物叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13 ,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸酯(18 mg, 收率:31%)。ES-API: $[M+H]^+$= 895.3。

【0747】 步驟六：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸酯(30 mg, 0.034 mmol)溶解於 N，N-二甲基甲醯胺(2.0 mL)中，加入氟化銫(31 mg, 0.20 mmol)，室溫反應 0.5 小時。反應完畢後，向反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾，得到的叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(粗品)，不經純化直接用於下一步反應。ES-API:$[M+H]^+$= 739.0。

【0748】 步驟七：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(粗品)溶解於乙腈(5.0 mL)中，冰浴下加入 4M 鹽酸/二氧六環溶液(3.0 mL, 13.0 mmol)，升

至室溫反應 3 小時。反應完畢後，反應液濃縮至乾，粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯 (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((2R)-2-fluoro-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z633, 3.69 mg, 總收率：29%)。ES-API: $[M+H]^+$= 639.2。

【0749】 實施例 55 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2S)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z634)



【0750】 步驟一：氮氣保護下，N-叔丁氧羰基-順式-4-氟-L-脯氨酸甲酯(1 g, 4.044 mmol)溶解於無水四氫呋喃(20 mL)，混合物置於乾冰-丙酮浴中。將雙三甲基矽基胺基鋰(8.0 mL, 8.088 mmol)緩慢滴加到上述溶液中，然後在此溫度下攪拌 1 小時後，將 3-氯-2-氯甲基丙烯(1.516 g, 12.132 mmol)的無水四氫呋喃(10 mL)溶液通過注射器緩慢加到上述溶液中，反應液在-78 °C 繼續攪拌 1 小時，然後緩慢升至室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應用飽和氯化銨溶液(30 mL)淬滅，用乙酸乙酯萃取(20 mLX 3)，有機相用飽和食鹽水洗(15 mLX3)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經矽膠柱層析(乙酸乙酯：石油醚= 0~ 15 %)純化得到 1-(叔丁基)2-甲基(4S)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸酯(1190 mg, 收率: 88 %)。ES-API: $[M-55]^+$= 280.1。

【0751】 步驟二：室溫下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(15 mL)緩

慢加入到 1-(叔丁基)2-甲基(4S)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-氟吡咯烷-1,2-二甲酸酯(1190 mg, 3.544 mmol)的乙腈(3 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 3 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾得到粗品(4S)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-氟吡咯烷-2-羧酸甲酯(835 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 236.1。

【0752】 步驟三：室溫下，將碳酸氫鈉(1.488 g, 17.715 mmol)和碘化鉀(59 mg, 0.354 mmol)加入到(4S)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-氟吡咯烷-2-羧酸甲酯(835 mg, 3.543 mmol)的乙腈(25 mL)溶液中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應，過濾、乙腈洗滌不溶物，濾液減壓濃縮，殘留物經矽膠柱層析(乙酸乙酯：石油醚= 0~45 %)純化得到(2S)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(611 mg, 收率: 87 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 200.2。

【0753】 步驟四：氮氣保護下，(2S)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(200 mg, 1.004 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，混合物置於冰水浴中。將四氫鋁鋰(2 mL, 2.008 mmol, 1 M 四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，然後在此溫度下攪拌 0.5 小時後。LCMS 檢測反應完全，反應液加入十水硫酸鈉淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾除去不溶物，濾液減壓濃縮得到粗品((2S)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(171 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 172.1。

【0754】 步驟五：將((2S)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(52 mg, 0.305 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴

下，加入氫化鈉(12 mg, 0.305 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(81 mg, 0.103 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0℃反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(10 mLX2)，飽和食鹽水(10 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((2S)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(90 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 895.3。

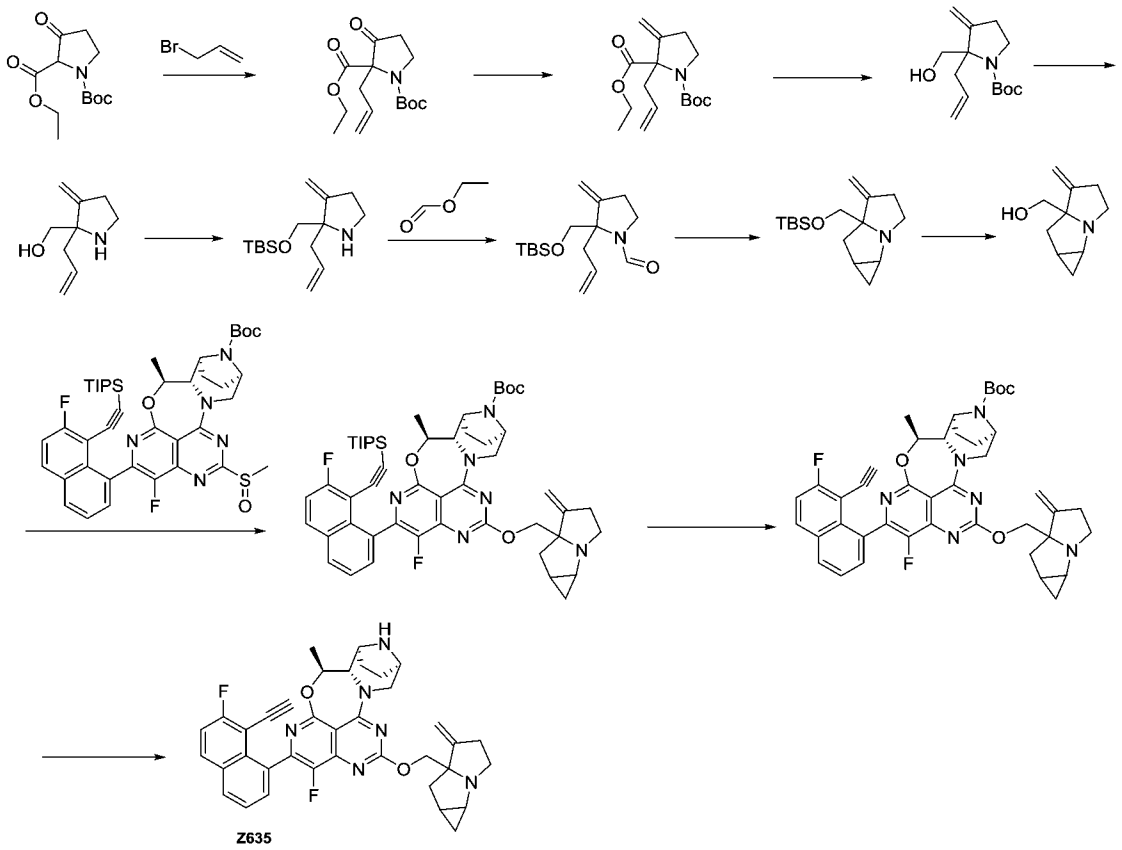
【0755】 步驟六：將氟化銫(153 mg, 1.010 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((2S)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(90 mg, 0.101 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(15 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2S)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-

六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-14-羧酸鹽(74 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 739.3。

【0756】 步驟七：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2S)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-14-羧酸鹽(74 mg, 0.100 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2) (色譜條件：15mL-50-60-13min)純化得到類白色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2S)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((2S)-2-fluoro-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z634, 11.36 mg, 收率: 18 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 639.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.24-8.16 (m, 2 H), 7.70-7.52 (m, 3 H), 5.45-5.29 (m, 1 H), 5.15-5.12 (m, 1 H), 4.94-4.93 (m, 2 H), 4.53-4.45 (m, 1 H), 4.10-3.97 (m, 3 H), 3.61-3.58 (m, 2 H), 3.50-3.47 (m, 1 H), 3.27-3.18 (m, 2 H), 3.09-3.03 (m, 1 H), 2.93-2.80 (m, 1 H), 2.67-2.63 (m, 1 H), 2.45-2.00 (m, 5 H), 1.85-1.55

(m, 4 H), 1.46-1.40 (m, 3 H).

【0757】 實施例 56 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((5-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z635)



【0758】 步驟一：*N*-Boc-3-氧代吡咯烷-2-甲酸乙酯(2000 mg, 7.773 mmol)，3-溴丙-1-烯(1410.63 mg, 11.660 mmol)，碳酸鉀(2148.55 mg, 15.547 mmol)，碘化鉀(2580.75 mg, 15.547 mmol)和 *N*, *N*-二甲基甲醯胺(50 mL)的混合物，在室溫、氮氣保護條件下攪拌過夜。向反應液中加入水(100 mL)並用乙酸乙酯(100 mL X2)萃取。有機相用飽和食鹽水(200 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-15%)純化得到 1-(叔丁基)2-乙

基 2-烯丙基-3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1700 mg, 收率 73.55%)，無色透明液體。ES-API: $[M-C_4H_8+H]^+$ =242.2

【0759】 步驟二：將甲基三苯基溴化膦(10.21 g, 28.586 mmol)加入四氫呋喃(100 mL)中，並冷卻至 0℃。在氮氣氛圍、0℃條件下，向上述混合物中加入叔丁醇鉀的四氫呋喃溶液(1 *M*, 22.869 mL, 22.869 mmol)，加入完畢後，反應升溫至室溫攪拌 0.5 小時。1-(叔丁基)2-乙基 2-烯丙基-3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1700 mg, 5.717 mmol)溶於四氫呋喃(5 mL)後，在氮氣氛圍下，緩慢加入上述反應液中。滴加完畢後，反應在 50℃條件下繼續攪拌 5 個小時。向反應液中加入飽和氯化銨(30 mL)並用乙酸乙酯(60 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(200 mL)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0%-8%)純化得到 1-(叔丁基)2-乙基 2-烯丙基-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1200 mg, 收率 71.06%)，無色透明液體。ES-API: $[M-Boc+H]^+$=196.0。

【0760】 步驟三：1-(叔丁基)2-乙基 2-烯丙基-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1000 mg, 3.385 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)和乙醇(2 mL)中，並冷卻至 0℃。在氮氣氛圍下，向上述溶液中加入硼氫化鋰的四氫呋喃溶液(2*M*, 3.385 mL, 6.771 mmol)。加入完畢後，反應在 40℃條件下攪拌 1 小時。向反應液中加入稀鹽酸水溶液(2 *M*)淬滅反應，而後加入 15%的氫氧化鈉水溶液調 pH 至 8。所得混合物用二氯甲烷/甲醇(10:1, *v*/*v*, 30 mL X3)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(甲醇

/二氯甲烷醚：0%-8%)純化得到 2-烯丙基-2-(羥甲基)-3-亞甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(650 mg, 收率 75.79%)，無色透明液體。ES-API: $[M-C_4H_8+H]^+$=198.1。

【0761】 步驟四：將 2-烯丙基-2-(羥甲基)-3-亞甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(650 mg, 2.566 mmol)溶於氯化氫的二氧六環(4 *M*, 10 mL)中，並在室溫條件下攪拌 3 小時。反應液經濃縮得到(2-烯丙基-3-亞甲基吡咯烷-2-基)甲醇，鹽酸鹽(486.67 mg, 收率 100%)，ES-API: $[M+H]^+$=154.1。

【0762】 步驟五：將(2-烯丙基-3-亞甲基吡咯烷-2-基)甲醇鹽酸鹽(390 mg, 2.056 mmol)溶於二氯甲烷中，並冷卻至 0℃。並在氮氣氛圍、0℃條件下，向上述溶液中加入三乙胺(0.857 mL, 6.168 mmol)和叔丁基二甲基氯矽烷(402.86 mg, 2.673 mmol)。加入完畢後，反應液升至室溫並攪拌 17 小時。反應完畢後，反應液經濃縮得到粗品。粗品用快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷醚：0%-2%)純化得到 2-烯丙基-2-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-亞甲基吡咯烷(500 mg, 90.91%)，無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$=268.1。

【0763】 步驟六：封管反應器中加入 2-烯丙基-2-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-亞甲基吡咯烷(400 mg, 1.495 mmol)和甲酸乙酯(5 mL)。反應器封閉後在 100℃條件下攪拌 17 小時。反應完畢後，反應液經濃縮得到 2-烯丙基-2-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-亞甲基吡咯烷-1-甲醛(400 mg, 90.52%)，無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$=296.1。

【0764】 步驟七：將 2-烯丙基-2-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-3-亞甲基吡咯烷-1-甲醛(400 mg, 1.36 mmol)溶於無水四氫呋喃中，並冷卻至 0℃。並在氮氣氛圍、0℃條件下，向上述溶液中加入四異丙基氧鈦(425 mg, 1.5 mmol)和環己基溴化鎂(4.76 mL, 4.76 mmol 1.0 M solution of THF)。加入完畢後，反應液升至室溫並攪拌 17 小時。反應完畢後，反應液加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濾液減壓濃縮，粗品用快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0%-5%)純化得到 5a-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-5-亞甲基八氫環丙[b]吡咯嗪(260 mg, 收率 61%)，無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$=280.3。

【0765】 步驟八：室溫下，將 4M 鹽酸/二氧六環溶液(10 mL)緩慢加入到 5a-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-5-亞甲基八氫環丙[b]吡咯嗪(260 mg, 0.93 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，室溫攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮，得到粗品(5-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲醇(153 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$=166.2。

【0766】 步驟九：將(5-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲醇(44 mg，0.26 mmol)溶解於無水四氫呋喃(2 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(14 mg, 0.36 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a，6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-

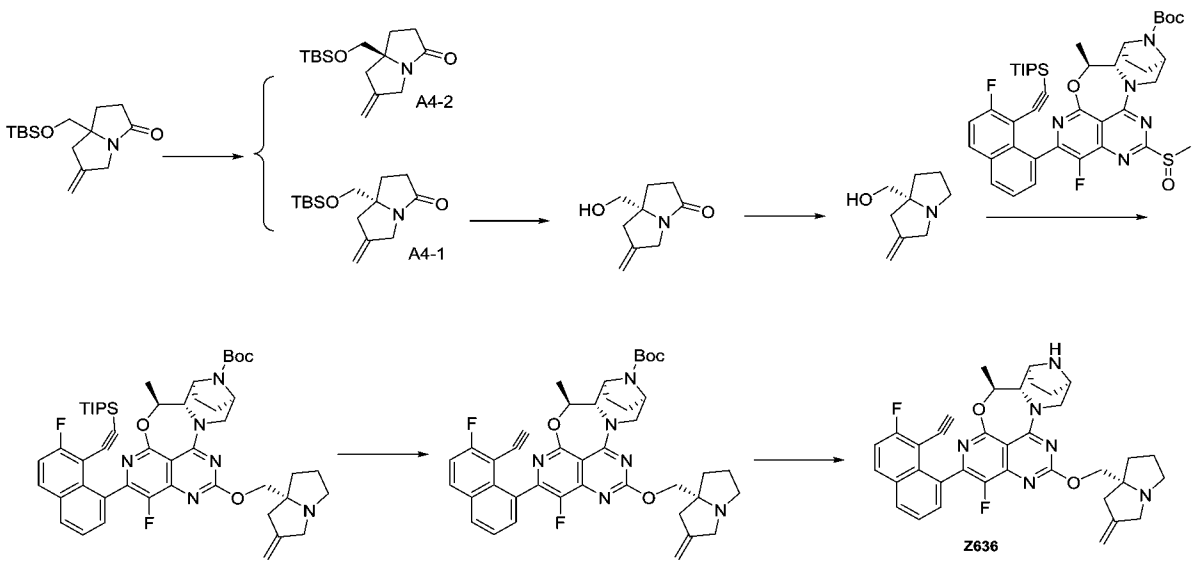
五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(102 mg, 0.13 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於室溫反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濾液減壓濃縮，得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((5-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(115 mg, 收率: 100%)。ES-API: $[M+H]^+$= 889.3。

【0767】 步驟十：將氟化銫(196 mg, 1.3 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((5-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(115 mg, 0.13 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(2.0 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((5-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(94 mg, 收率 100%)。ES-API: $[M+H]^+$= 733.2。

【0768】 步驟十一：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)

緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((5-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(94 mg, 0.13 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((5-亞甲基六氫環丙烷[b]吡咯嗪-5a(3H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-((5-methylenehexahydrocyclopropa[b]pyrrolizin-5a(3H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene(Z635, 8 mg, 收率: 9 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 633.3

【0769】 實施例 57 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((R)-2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z636)



【0770】 步驟一：7a-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-6-亞甲基六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(3.1 g)用手性製備拆分(分離柱 IC, 250mm*4.6mm*5um, 流動相: 正己烷:乙醇=90:10 : 0.2, 流速:1mL/min, 柱溫：30℃)得到兩個異構體化合物。其中一個結構任意指定為(R)-7a-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-6-亞甲基六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(A4-1，1.2 g, 峰 1,保留時間 7.385min, 100%)，無色液體。ES-API: [M+H]+= 282.2。另一個結構任意指定為(S)-7a-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-6-亞甲基六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(A4-2，1.3 g, 峰 2, 保留時間 9.205min, 100%)，無色液體。ES-API: $[M+H]^+$= 282.2。

【0771】 步驟二：室溫下，將 4M 鹽酸/二氧六環溶液(10 mL)緩慢加入到(R)-7a-((((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-6-亞甲基六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(A4-1，保留時間 7.385min，1.2 g, 4.3 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，室溫攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮，得到粗品(R)-7a-(羥甲基)-6-亞甲基六氫-3H-吡咯嗪

-3-酮(712 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$=168.1。

【0772】 步驟三：氮氣保護下，(R)-7a-(羥甲基)-6-亞甲基六氫-3H-吡咯嗪-3-酮 (712 mg, 4.3 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5mL)，混合物置於冰水浴中，四氫鋁鋰溶液(4.3 mL, 4.3 mmol, 1 M 四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，在 60℃下攪拌 3 小時。LCMS 檢測反應完全，加入十水硫酸鈉(430 mg)淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品(R)-(2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(650 mg, 收率:99 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 154.1。

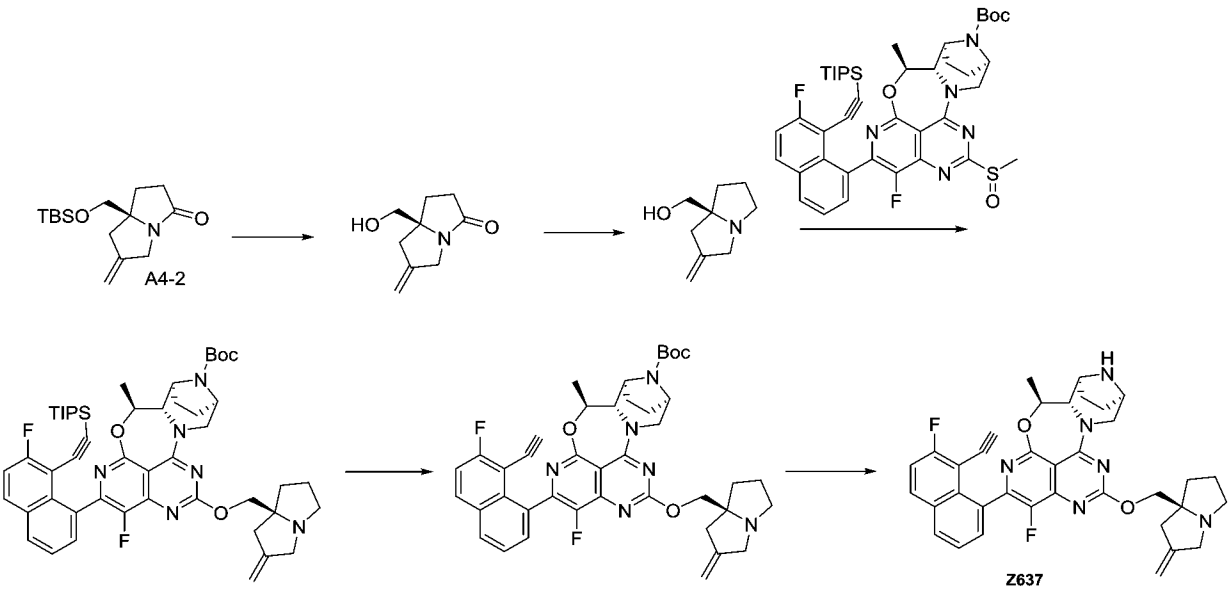
【0773】 步驟四：將(R)-(2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(27 mg, 0.18 mmol)溶解於無水四氫呋喃(2 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(14 mg, 0.36 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(70 mg, 0.09 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於室溫反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濾液減壓濃縮，得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((R)-2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-庚酸酯(77 mg, 收率: 100%)。ES-API: $[M+H]^+$= 877.3。

【0774】 步驟五：將氟化銫(135 mg, 0.9 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((R)-2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-庚酸酯(77 mg, 0.09 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((R)-2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(64 mg, 收率 100%)。ES-API: $[M+H]^+$= 721.3。

【0775】 步驟六：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((R)-2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(64 mg, 0.09 mmol)的乙腈(1 mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2) (色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((R)-2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-

亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-(((R)-2-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene(Z636, 10 mg, 收率: 18 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 621.3。

【0776】 實施例 58 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((S)-2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z637)



【0777】 步驟一：室溫下，將 4M 鹽酸/二氧六環溶液(10 mL)緩慢加入到(S)-7a-((((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)-6-亞甲基六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(A4-2，保留時間 9.205min，1.3 g, 4.6 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，室溫攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮，得到粗品(S)-7a-(羥甲基)-6-亞甲基六氫-3H-吡咯嗪

-3-酮(772 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$=168.1。

【0778】 步驟二：氮氣保護下，(S)-7a-(羥甲基)-6-亞甲基六氫-3H-吡咯嗪-3-酮(772 mg, 4.6 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5mL)，混合物置於冰水浴中，四氫鋁鋰溶液(4.6 mL, 4.6 mmol, 1 M 四氫呋喃)緩慢滴加到上述溶液中，在 60℃下攪拌 3 小時。LCMS 檢測反應完全，加入十水硫酸鈉(460 mg)淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品(S)-(2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(700 mg, 收率:99 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 154.1。

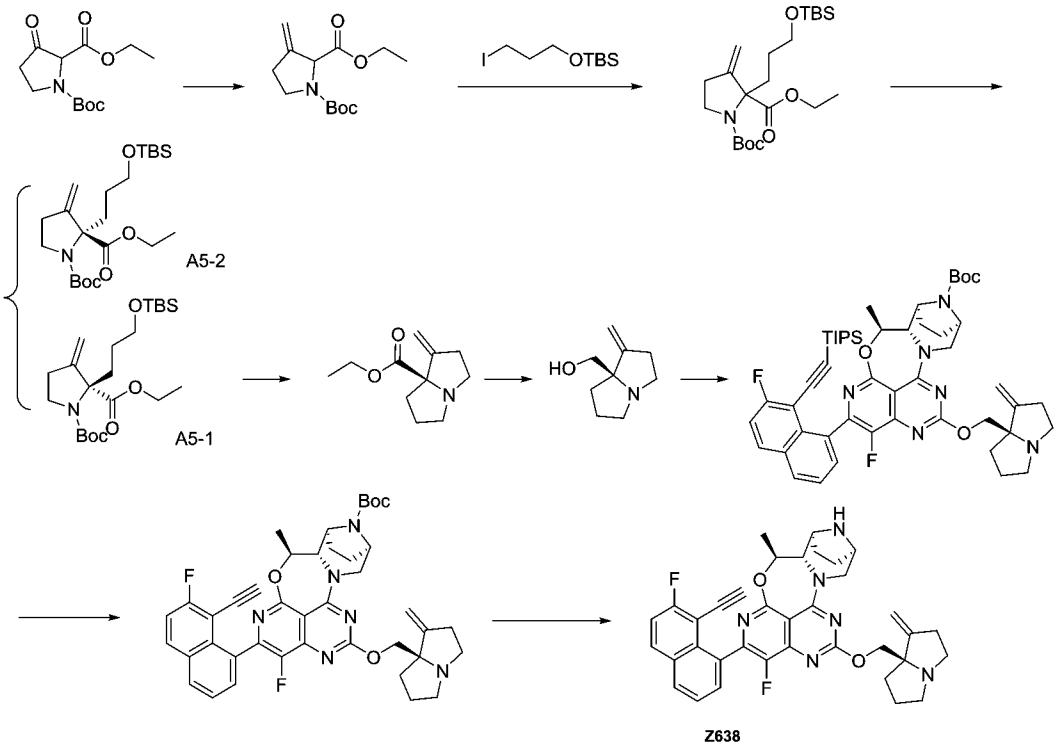
【0779】 步驟三：將(S)-(2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(27 mg, 0.18 mmol)溶解於無水四氫呋喃(2 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(14 mg, 0.36 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(70 mg, 0.09 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於室溫反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濾液減壓濃縮，得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(((S)-2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-庚酸酯(77 mg, 收率: 100%)。ES-API: $[M+H]^+$= 877.3。

【0780】 步驟四：將氟化銫(135 mg, 0.9 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((S)-2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-庚酸酯(77 mg, 0.09 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((S)-2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(64 mg, 收率 100%)。ES-API: $[M+H]^+$= 721.3。

【0781】 步驟五：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((S)-2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(64 mg, 0.09 mmol)的乙腈(1 mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2) (色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((S)-2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-

亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-(((S)-2-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z637, 12 mg, 收率: 22 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 621.3。

【0782】 實施例 59 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((S)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z638)



【0783】 步驟一:甲基三苯基溴化膦(10.41g, 29.15 mmol)加入四氫呋喃(200 mL)中,冷卻至 0℃。在氮氣氛圍下,0℃條件下,向上述混合物中加入叔丁醇鉀的四氫呋喃溶液(29.15mL, 29.15 mmol, 1M),加入完畢後,反應升至室溫攪拌 1 小時。1-(叔丁基)2-乙基

3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸酯(3.0g, 12.82 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)中，在氮氣氛圍下，緩慢加入上述反應液中。滴加完畢後，在室溫下繼續攪拌 3 小時。向反應液中加入飽和氯化銨(30 mL)，乙酸乙酯(100 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(200mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0%-8%)純化得到 1-(叔丁基)2-乙基 3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(2.0g, 收率 61.6%)，無色透明液體。ES-API: $[M-Boc+H]^+$=200.1。

【0784】 步驟二：-78℃條件下，向 1-(叔丁基)2-甲基 3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(0.50g, 1.96 mmol)的乾燥四氫呋喃(20.0mL)溶液中滴加入雙三甲基矽基胺基鋰(4.0mL, 4.0mmol)，在此溫度下攪拌 1 小時。1 小時後叔丁基(3-碘丙氧基)二甲基矽烷(3.0 g, 9.99 mmol)緩慢滴加到上述溶液中，緩慢升至室溫反應 2 小時。反應結束後，反應液中加入飽和氯化銨水溶液(100 mL)，乙酸乙酯(100 mLX4)萃取。飽和食鹽水(200 mLX1)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-10%)純化得到 1-(叔丁基)2-乙基 2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(720 mg, 收率 86%)，無色透明油狀液體。ES-API: $[M-Boc+H]^+$=328.3。

【0785】 步驟三：將 1-(叔丁基)2-乙基 2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(4.4g, 10.30 mmol)按照如下條件拆分：(色譜柱：Daicel CHIRALPAK® IB 250*30 mm, 10μm；流動相 A：正己烷；流動相 B：乙醇；檢測波長：254nm

/214nm；流速：25mL/min；等度洗脫程序：流動相 A：流動相 B=99.5:0.5(V/V)；柱溫：室溫)得到兩個異構體。其中一個結構任意指定為 1-(叔丁基)2-乙基(R)-2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(A5-1，2.01g, 峰 1, 保留時間 7.0 min, 收率: 40%)，淡黃色油狀液體。ES-API: $[M-Boc+H]^+$=350.2。另一個結構任意指定為 1-(叔丁基)2-乙基(S)-2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(A5-2，1.91g, 峰 2, 保留時間 9.2 min, 收率: 38%)，淡黃色油狀液體。ES-API: $[M-Boc+H]^+$=328.3。

【0786】 步驟四：冰水浴下，將 1-(叔丁基)2-乙基(R)-2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(A5-1，保留時間 7.0 min, 2.01g, 4.70mmol)溶於二氯甲烷(20 mL)中，加入氯化亞碸(15.0mL, 207.0mmol)，室溫條件下攪拌過夜。反應液減壓旋乾溶劑，向粗品中加入混合溶劑(二氯甲烷：甲醇=10:1, 30 mL)，加入碳酸鉀(1.30g, 9.40mmol)，室溫攪拌 1 小時。過濾，濾液減壓旋乾得到(R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(650mg, 收率 70.83%)，無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$=196.1。

【0787】 步驟五：(R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(100mg, 0.512mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)中，冷卻至 0℃。在氮氣氛圍下，向上述溶液中加入四氫鋰鋁溶液(2.0 mL, 2.0mmol, 1M 四氫呋喃)。反應在 0℃下攪拌 1 小時。加入水(0.03 mL)淬滅反應，加入 15%氫氧化鈉水溶液(0.03 mL)和水(0.09 mL)。加入四氫呋喃

(10 mL)，過濾。濾液濃縮，得到(R)-(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(70mg, 收率 89%)，無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$=154.1。

【0788】 步驟六：將(R)-(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(70mg, 0.457 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(73.0mg, 1.83 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(100mg, 0.127 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX 2)，飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經自動快速色譜法(二氯甲烷：甲醇=15:1)在矽膠上純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(((R)-1-亞甲基四氫)-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(150mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 877.4。

【0789】 步驟七：將氟化銫(1500mg, 9.86mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(((R)-1-亞甲基四氫)-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基

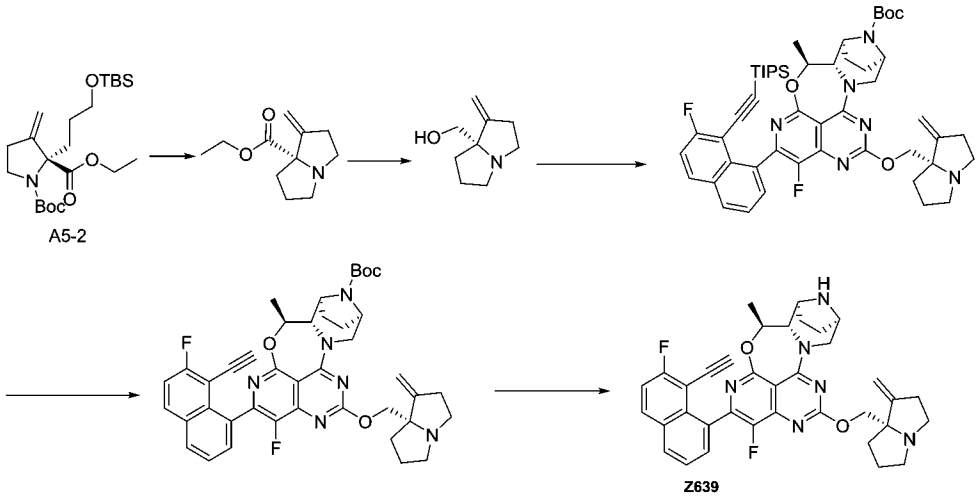
萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(150mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(5.0mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(60mL)稀釋，用水(30 mLX 2)，飽和食鹽水(50 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(170mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 721.3。

【0790】 步驟八：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(170mg, 粗品)的乙腈(5.0mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯

(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-(((R)-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene(Z638, 10.0mg, 3 步

總收率: 12.6 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 621.3。^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6): 8.20-8.17(m, 2H), 7.66-7.55 (m, 3H), 5.49-5.07 (m, 2H), 4.60-4.20(m, 3H), 4.12-3.66(m, 4H), 3.35-3.10 (m, 5H), 2.78-2.50(m, 2H), 2.01-1.65(m, 9H), 1.58-1.45 (m, 3H).

【0791】 實施例 60 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z639)



【0792】 步驟一：冰水浴下，將 1-(叔丁基)2-乙基(S)-2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(A5-2，保留時間 9.2 min，1.91g, 4.46mmol)溶於二氯甲烷(20 mL)中，加入氯化亞碸(15.0mL, 207.0mmol)。室溫條件下攪拌過夜。反應液減壓旋乾溶劑，向粗品中加入混合溶劑(二氯甲烷：甲醇=10:1, 30mL)，加入碳酸鉀(1.30g, 9.40mmol)，室溫攪拌 1 小時。過濾，濾液減壓旋乾得到(S)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(850mg, 收率 97.0%)，無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$=196.1。

【0793】 步驟二：(S)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(150mg, 0.768mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)中，冷卻至 0℃。在氮氣氛圍下，向上述溶液中加入四氫鋰鋁溶液(2.0 mL, 2.0mmol, 1M 四氫呋喃)。反應在 0℃下攪拌 1 小時。加入水(0.03 mL)淬滅反應，加入 15%氫氧化鈉水溶液(0.03 mL)和水(0.09 mL)。加入四氫呋喃(10 mL)，過濾。濾液濃縮，得到(S)-(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(88mg, 收率 74.5%)，無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$=154.1。

【0794】 步驟三：將(S)-(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(80mg, 0.522 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(83.0mg, 2.088 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(100mg, 0.127 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0℃反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX 2)，飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經快速矽膠柱純化(二氯甲烷：甲醇=15:1)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(((S)-1-亞甲基四氫)-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(150mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=

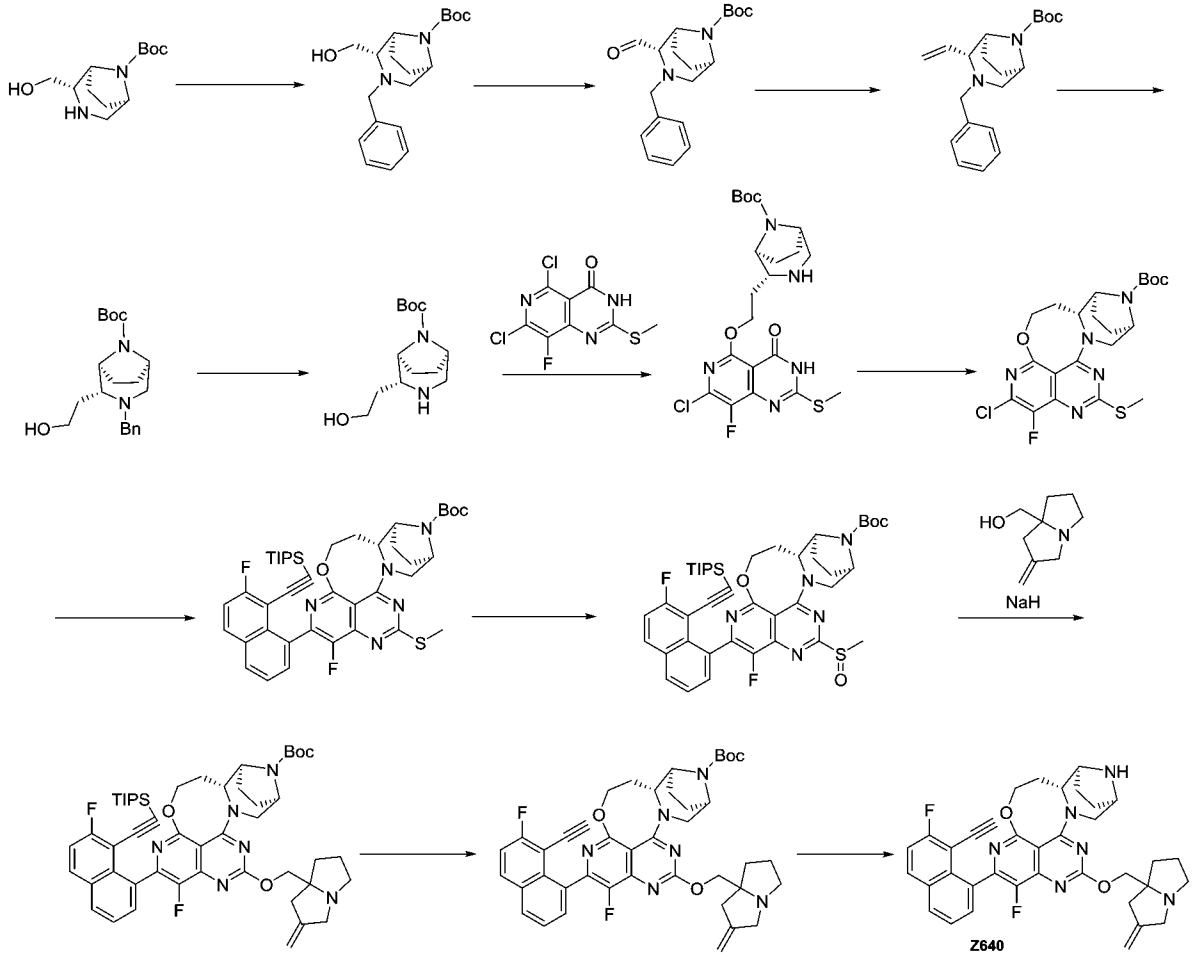
877.4。

【0795】 步驟四：將氟化銫(1500mg, 9.86mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(((S)-1-亞甲基四氫)-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(150mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(5.0mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(60mL)稀釋，用水(30 mLX 2)，飽和食鹽水(50 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((S)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(175mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 721.3。

【0796】 步驟五：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((S)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(175mg, 粗品)的乙腈(5.0mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(甲酸法 2) (色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((S)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-

5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯 (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-(((S)-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z639, 11.0mg, 3 步總收率: 13.9 %, 甲酸鹽)。ES-API: $[M+H]^+$= 621.3。

【0797】 實施例 61 合成(6aR,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲環庚二[4,5]環辛[1,2,3-脫]萘(Z640)



【0798】 步驟一：將(1*S*,2*S*,5*R*)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(2.00 g, 8.25 mmol)溶解於乙腈(50 mL)中，向其中依次加入苄溴(1.18 mL, 9.90 mmol)和無水碳酸鉀(1.71 g, 12.38 mmol)。室溫攪拌 1 小時後，旋乾溶劑，向殘留物中加入水，並用二氯甲烷萃取 3 次，有機相收集並用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾，將所得粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-30%)得到(1*S*,2*S*,5*R*)-3-苄基-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(2.74 g, 收率: 100%)。ES-API: $[M+H]^+$= 333.3。

【0799】 步驟二：將(1*S*,2*S*,5*R*)-3-苄基-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(2.74 g, 8.12 mmol)的二氯甲烷(80 mL)冷卻至 0 ℃，向其中分次加入 Dess-Martin 氧化劑(4.46 g, 10.56 mmol)。0 ℃攪拌 1 小時後，向其中加入飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和亞硫酸鈉水溶液，室溫下攪拌 15 分鐘。將有機相分離，水相用二氯甲烷萃取 2 次，有機相收集並用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾，得到(1*S*,2*S*,5*R*)-3-苄基-2-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯粗品(2.6 g)，不經純化直接用於下一步反應。ES-API: $[M+H]^+$= 331.2。

【0800】 步驟三：氮氣保護下，0 ℃下向甲基三苯基溴化膦(5.6 g, 15.74 mmol)的四氫呋喃(60 mL)懸濁液中緩慢滴加 1 M 叔丁醇鉀的四氫呋喃溶液(19.7 mL, 19.7 mmol)。反應 15 分鐘後，向其中滴加(1*S*,2*S*,5*R*)-3-苄基-2-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯粗品(2.6 g, 7.87 mmol)的四氫呋喃溶液(20 mL)。滴加完成

後，反應液升至室溫並攪拌過夜，向其中緩慢加入飽和氯化銨水溶液，用乙酸乙酯萃取 3 次，有機相收集並用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾，所得粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-8%)得到(1*S*,2*R*,5*R*)-3-苄基-2-乙烯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(2.10 g, 2 步收率 79%)。ES-API: $[M+H]^+$= 329.3。

【0801】 步驟四：氮氣保護下，0 ℃下向(1*S*,2*R*,5*R*)-3-苄基-2-乙烯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(2.3 g, 7.00 mmol)的四氫呋喃(20.0 mL)中緩慢滴加 0.5 M 9-硼雙環[3.3.1]壬烷四氫呋喃溶液(42.00 mL, 21.00 mmol)，反應液升至室溫並攪拌過夜。將反應液冷卻至 0 ℃，向其中緩慢加入 3 M 氫氧化鈉水溶液(15.0 mL)，30%過氧化氫(15.0 mL)，室溫下攪拌 3 小時。反應液用水稀釋後，用乙酸乙酯萃取 2 次，有機相收集並用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾，將所得粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-30%)得到(1*R*,2*R*,5*S*)-3-苄基-2-(2-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.85 g, 收率：76%)。ES-API: $[M+H]^+$= 347.3。

【0802】 步驟五：兩口瓶中將上一步所得的(1*R*,2*R*,5*S*)-3-苄基-2-(2-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.85 g, 5.34 mmol)溶解於無水甲醇(20.0 mL)中，向其中加入 10%鈀碳(500 mg)。置換氫氣 3 次，氫氣保護下，然後加入 7.0 M 氨/甲醇溶液(4.0 mL)，室溫下攪拌過夜後，抽濾，濾液旋乾得(1*R*,2*R*,5*S*)-2-(2-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.36 g, 粗品)，不經純化直

接用於下一步反應。ES-API: $[M+H]^+$= 257.2。

【0803】 步驟六：氮氣保護條件下，0 ℃下向(1*R*,2*R*,5*S*)-2-(2-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯粗品(150 mg, 0.59 mmol)的無水四氫呋喃(20.0 mL)溶液中分次加入氫化鈉(60% 分散在油中)(94 mg, 2.34 mmol)。反應 15 分鐘後，向反應液中加入 5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(492 mg, 1.76 mmol)。反應加熱到 40℃反應 6 小時後，向其中緩慢加入飽和氯化銨水溶液，二氯甲烷萃取 3 次，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾，得到粗品用快速矽膠柱純化(二氯甲烷/甲醇：0-15%)得到叔丁基(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧雜-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(220 mg, 收率: 75%)。ES-API: $[M+H]^+$= 500.1。

【0804】 步驟七：室溫下向叔丁基(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧雜-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(220 mg, 0.44 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(22.0 mL)溶液中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(335 mg, 0.88 mmol)，攪拌 5 分鐘後，向其中加入 N,N-二異丙基乙胺(0.38 mL, 2.20 mmol)。反應過夜後，向反應液中加入乙酸乙酯稀釋，有機相用飽和食鹽水洗 3 次，無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾，得到粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)得到叔丁基(6a*R*,7*S*,10*R*)-2-氯-1-氟-13-(甲硫基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲環庚

二[4,5]環辛[1,2,3-脫]萘-15-羧酸酯(73 mg, 收率: 34%)。ES-API: $[M+H]^+$= 482.1。

【0805】 步驟八：微波管中加入叔丁基(6a*R*,7*S*,10*R*)-2-氯-1-氟-13-(甲硫基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲環庚二[4,5]環辛[1,2,3-脫]萘-15-羧酸酯(73 mg, 0.15 mmol)和({2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1-萘基}乙炔基)三異丙基矽烷(171 mg, 0.38 mmol)，磷酸鉀(96 mg, 0.45 mmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(22 mg, 0.03 mmol)，四氫呋喃(2.0 mL)，水(0.4 mL)，氮氣置換 4 次，80 ℃油浴反應 2 小時。反應液冷卻到室溫後，向反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓旋乾，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-40%)得到產物叔丁基(6a*R*,7*S*,10*R*)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-13-(甲硫基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧代-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲環庚二[4,5]環辛[1,2,3-脫]萘-15-羧酸酯(61 mg, 收率: 52%)。ES-API: $[M+H]^+$= 772.3。

【0806】 步驟九：0 ℃下，向叔丁基(6a*R*,7*S*,10*R*)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-13-(甲硫基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧代-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲環庚二[4,5]環辛[1,2,3-脫]萘-15-羧酸酯(61 mg, 0.08 mmol)的二氯甲烷(5.0 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(24 mg, 0.12 mmol)，攪拌 0.5

小時後，向其中加入飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和亞硫酸鈉水溶液，劇烈攪拌 15 分鐘後，將有機相分離，水相用二氯甲烷萃取 2 次，有機相收集並用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾得到叔丁基(6aR,7S,10R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-13-(甲基亞磺醯基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲環庚二[4,5]環辛[1,2,3-脫]萘-15-羧酸酯粗品，不經純化直接用於下一步反應。ES-API: $[M+H]^+$= 788.3。

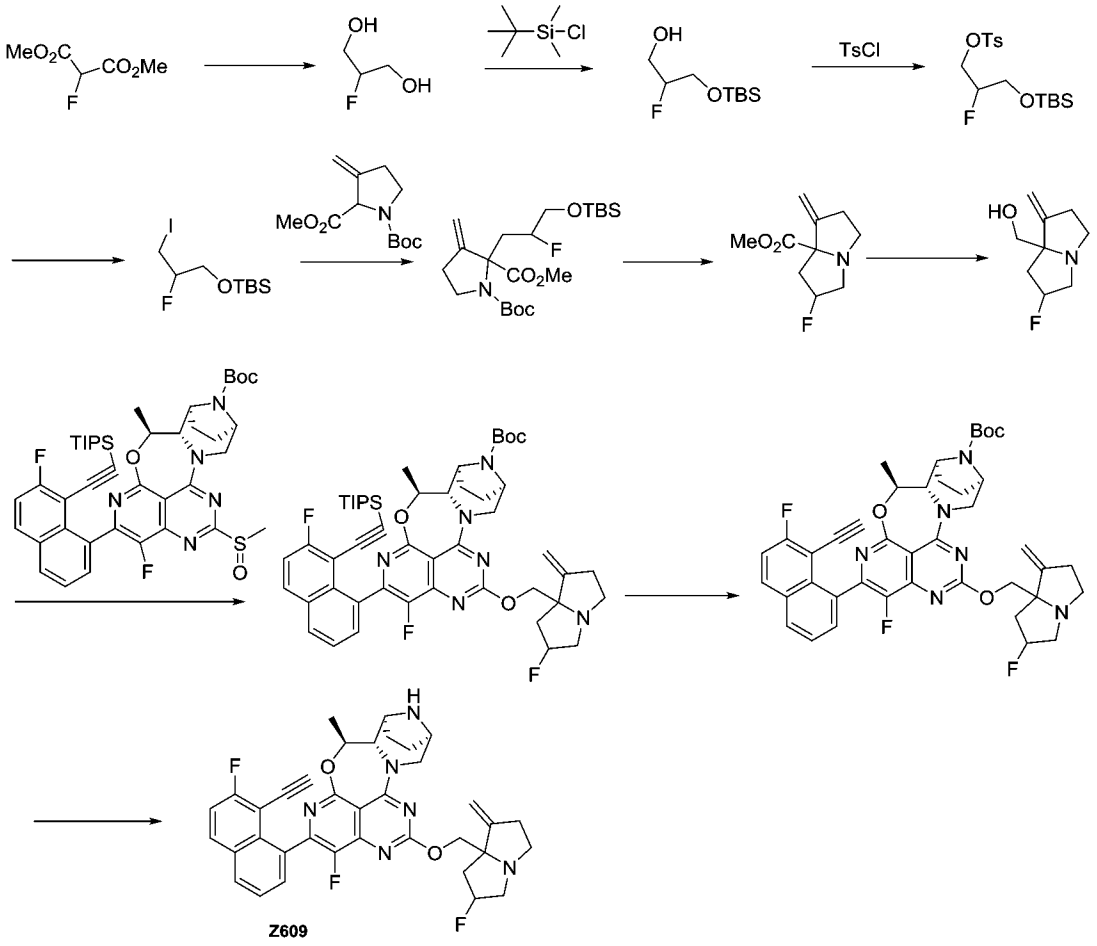
【0807】 步驟十：0 ℃下，(2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(61 mg, 0.40 mmol)的四氫呋喃(5.0 mL)中加入氫化鈉(60% 分散在油中)(19 mg, 0.47 mmol)。反應 15 分鐘後，向反應液中滴加叔丁基(6aR,7S,10R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-13-(甲基亞磺醯基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲環庚二[4,5]環辛[1,2,3-脫]萘-15-羧酸酯粗品的四氫呋喃溶液(2.0 mL)。0 ℃下反應 0.5 小時後，向反應液中緩慢加入飽和氯化銨水溶液，用二氯甲烷萃取 3 次，有機相收集並用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾，粗品用快速矽膠柱純化(二氯甲烷/甲醇：0-10%)得到產物叔丁基(6aR,7S,10R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘基-1-基)-13-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲環庚二[4,5]環辛[1,2,3-脫]萘-15-羧酸酯(16 mg, 收率:23%)。ES-API: $[M+H]^+$= 877.3。

【0808】 步驟十一：將叔丁基(6aR,7S,10R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘基-1-基)-13-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲環庚二[4,5]環辛[1,2,3-脫]萘-15-羧酸酯(16 mg, 0.018 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中，加入氟化銫(28 mg, 0.18 mmol)，室溫反應 1 小時。反應完畢後，向反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取 3 次，有機相合併，飽和食鹽水洗，有機相無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓旋乾，得到粗品叔丁基(6aR,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲環庚二[4,5]環辛[1,2,3-脫]萘-15-羧酸酯，粗品，不經純化直接用於下一步反應。ES-API:$[M+H]^+$=721.2。

【0809】 步驟十二：將叔丁基(6aR,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲環庚二[4,5]環辛[1,2,3-脫]萘-15-羧酸酯粗品溶解於乙腈(2.0 mL)中，冰浴下加入 4M 鹽酸/二氧六環溶液(2.0 mL, 8.0 mmol)，升至室溫反應 1 小時。反應完畢後，反應液濃縮至乾，粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)純化得到目標化合物(6aR,7S,10R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-13-((2-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5,6,6a,7,8,9,10,11-八氫-4-氧雜-3,11a,12,14,15-五氮雜-7,10-甲環庚二[4,5]環辛[1,2,3-脫]萘 (6aR,7S,10R)-2-(8-ethynyl-7-

fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-13-((2-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahydro-4-oxa-3,11a,12,14,15-pentaaza-7,10-methanocyclohepta[4,5]cycloocta[1,2,3-de]naphthalene (Z640, 1.60 mg, 收率：14%)。ES-API: $[M+H]^+$=621.3。

【0810】 實施例 62 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z609)



【0811】 步驟一：在室溫下，向硼氫化鈉(10.08 g, 266.472 mmol)和氯化鋰(2.82 g, 66.618 mmol)的無水乙醇(80 mL)/四氫呋喃(100

mL)混合物中滴加 2-氟丙二酸二甲酯(10 g, 66.62 mmol)/四氫呋喃(100 mL)溶液。滴加完後，反應在室溫下攪拌反應 16 小時。冷卻至 0℃並用濃鹽酸(10 mL)淬滅。向其中加入乙酸乙酯(100 mL)，用矽藻土過濾。濾液濃縮，濾餅懸浮在二氯甲烷/甲醇(10:1, 150mL)中，並在室溫下攪拌 30 分鐘。過濾，濾液濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(0-10%甲醇 /二氯甲烷)得到 2-氟丙烷-1,3-二醇(2 g, 收率 32%)。^{1}H NMR(400M, $CDCl_3$): 4.65(m, 1 H), 3.84-3.62 (m, 4H)。

【0812】 步驟二：在 0℃下，向 2-氟丙烷-1,3-二醇(2 g, 21.25 mmol)和咪唑(2.17g, 31.88 mmol)的二氯甲烷(50 mL)溶液中加入叔丁基二甲基氯矽烷(3.2 g, 21.26 mmol)。反應在室溫下攪拌 1 小時。用水(100 mL)淬滅反應，並用二氯甲烷(50 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物用快速矽膠柱純化(0-15%乙酸乙酯/石油醚)得到 3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟丙烷-1-醇(1 g, 收率 22.5 %)。ES-API: $[M+H]^+$=209.2。

【0813】 步驟三：在 0℃下，向 3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟丙烷-1-醇(500 mg, 2.64 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中依次加入 4-二甲氨基吡啶(322mg, 2.64 mmol)和三乙胺(0.55 mL, 3.96 mmol)。向其中加入對甲苯磺醯氯(754 mg, 3.96 mmol)，室溫下攪拌 2 小時。用 1M 的鹽酸(20 mL)淬滅反應，用二氯甲烷(30 mLX2)萃取。用飽和碳酸氫鈉洗滌有機層。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮得到 3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟丙基 4-甲苯磺酸酯(900

mg, 收率 86.2%)。ES-API: $[M+H]^+$=363.1。

【0814】 步驟四：向 3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟丙基 4-甲苯磺酸酯(900 mg, 2.48 mmol)的丙酮(15 mL)溶液中加入碘化鈉(3.72 g, 24.83 mmol)。反應封管，並在 75℃下加熱 5 小時。用水(50 mL)淬滅並用乙酸乙酯(30 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水洗，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物通過快速矽膠柱(0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化得到叔丁基(2-氟-3-碘丙氧基)二甲基矽烷(700 mg, 收率 88.6%)。

【0815】 步驟五：在-78℃下，向 1-(叔丁基)2-甲基 3-亞甲基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(350 mg, 1.45 mmol)的四氫呋喃(10 mL)溶液中加入雙三甲基矽基胺基鋰(2.6 mL, 2.6 mmol)。反應在-78℃下攪拌 1 小時。向上述反應中滴加叔丁基(2-氟-3-碘丙氧基)二甲基矽烷(692 mg, 2.17 mmol)的四氫呋喃(1.5 mL)溶液。在-78℃下攪拌 30 分鐘。將反應緩慢升至室溫並攪拌 2 小時。反應液冷至 0℃，用飽和氯化銨(30 mL)淬滅反應，用乙酸乙酯(30 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水洗，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物通過快速矽膠柱(0-8%乙酸乙酯/石油醚)純化得到 1-(叔丁基)2-甲基 2-(3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(300 mg, 收率 47.9%)。ES-API: $[M+Na]^+$=454.3。

【0816】 步驟六：向 1-(叔丁基)2-甲基 2-(3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(290mg, 0.67 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中滴加二氯亞碸(2.4 mL, 33.59 mmol)，並

在 35℃下攪拌 12 小時。將反應在 55℃下加熱 48 小時。反應液濃縮。殘渣溶解在乙腈中，向其中加入碳酸氫鈉(282 mg, 3.36 mmol)和碘化鉀(111 mg, 0.67 mmol)。反應在 60℃下攪拌 1 小時。冷卻至室溫並過濾。濾液濃縮。殘渣用快速矽膠柱純化(0-5%甲醇 /二氯甲烷)純化，得到 6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(130 mg, 收率 97.1%)。ES-API: $[M+H]^+$=200.1。

【0817】 步驟七：向 6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(130 mg, 0.65 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液中滴加四氫鋁鋰/四氫呋喃溶液(1.3 mL, 1.3 mmol)，在 0℃下攪拌 1 小時。依次用 3 滴水和 15%氫氧化鈉水溶液(0.1 mL)淬滅反應。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，並通過矽藻土過濾。將濾液濃縮得到粗品(6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(100 mg, 收率 89.4%)，黃色油。ES-API: $[M+H]^+$=172.1。

【0818】 步驟八：向圓底燒瓶中加入鈉氫(9 mg, 0.23 mmol)和四氫呋喃(3 mL)。將之冷至 0℃，向上述反應液中加入(6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(26 mg, 0.15 mmol)的無水四氫呋喃(1 mL)溶液。室溫下反應 20 分鐘。將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(60 mg, 0.076 mmol)加到上述反應液中，於 0℃反應 20 分鐘。LCMS 檢測反應完全，向反應液加入用飽和氯化銨溶液(30 mL)。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食

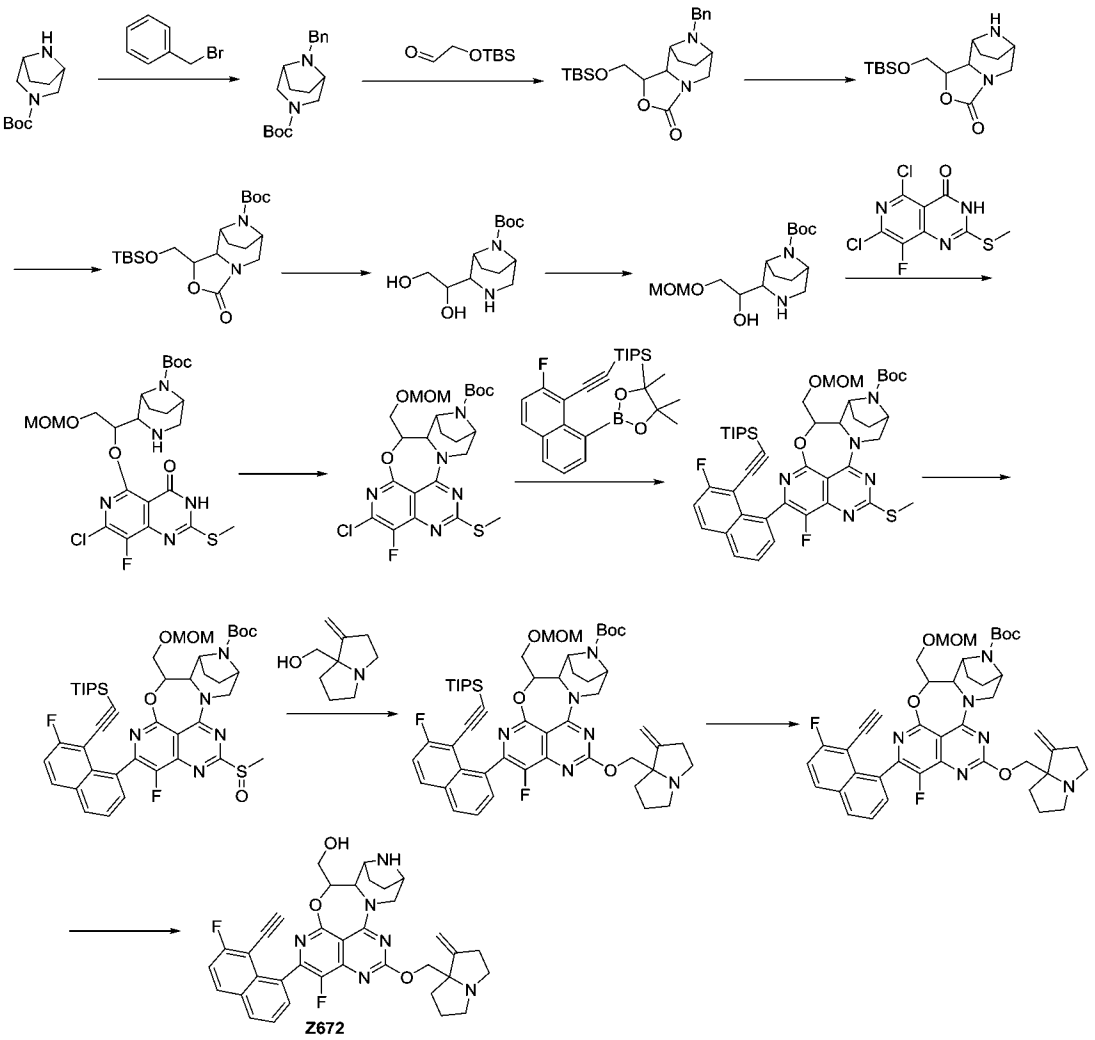
鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-庚酸酯(65 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=895.3。

【0819】 步驟九：將氟化銫(110 mg, 0.73 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-庚酸酯(65 mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中。反應混合物在室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(50 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 739.3。

【0820】 步驟十：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(1 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(50 mg, 粗品)的乙腈(2 mL)溶液中，反應

混合物在室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-((6-fluoro-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene(Z609, 1 mg, 非對映異構體比例=65:35, 保留時間：6.31 min 和 6.44min,收率 2%)。ES-API: $[M+H]^+$= 639.2。

【0821】 實施例 63 合成(2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-5-基)甲醇(Z672)



【0822】 步驟一：3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯(2 g, 9.421 mmol)溶解於乙腈(20 mL)中，室溫下向反應液依次加入碳酸鉀(1.432 g, 10.363 mmol)和苄基溴(1.934 g, 11.305 mmol)，反應液加熱至 60 ºC 攪拌 5 小時。LCMS 檢測反應完全，向反應液加入水(30 mL)淬滅反應，然後用乙酸乙酯萃取 (30 mLX 3)，有機相合併用飽和食鹽水洗 (20 mLX2)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上(乙酸乙酯：石油醚= 0~ 40 %)純化得到 8-苄基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯(2.748 g, 收率: 96 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 303.2。

【0823】 步驟二：氮氣保護下，8-苄基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷

-3-羧酸叔丁酯(2.3 g, 7.605 mmol)和 N,N,N',N'-四甲基乙二胺(4.419 g, 38.027 mmol)溶解於無水四氫呋喃(30 mL)中，乾冰丙酮浴冷卻至-78 ºC，向反應液緩慢加入仲丁基鋰(17.5 mL, 22.816 mmol, 1.3 M 己烷溶液)，反應液-78 ºC 攪拌 1 小時，然後向反應液中加入 2-(叔丁基二甲基矽)氧基)乙醛 (3.977 g, 22.816 mmol) 的四氫呋喃溶液 (10 mL)，反應液緩慢升至室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全。向反應液中依次加入飽和氯化銨溶液(50 mL)淬滅反應，乙酸乙酯萃取 (30 mLX3)，有機相合併用飽和食鹽水洗 (15 mLX2)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上(乙酸乙酯：石油醚= 0~ 15 %)純化得到(6S, 9R)-10-苄基-1-(((叔丁基二甲基矽)氧基)甲基)六氫-1H, 3H-6,9-表氨基噁唑[3,4-a]氮雜吡啶-3-酮(806 mg, 收率: 26%)。ES-API: $[M+H]^+$= 403.3。

【0824】 步驟三：氫氣保護下，(6S, 9R)-10-苄基-1-(((叔丁基二甲基矽)氧基)甲基)六氫-1H, 3H-6,9-表氨基噁唑[3,4-a]氮雜吡啶-3-酮(806 mg, 2.002 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)和氨-甲醇溶液(6 mL, 7M 甲醇溶液)中, 向反應液加入 10 %鈀炭(300 mg)，反應混合物室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全，經矽藻土過濾、減壓濃縮得到粗品(6S，9R)-1-(((叔丁基二甲基矽)氧基)甲基)六氫-1H，3H-6,9-表氨基噁唑[3,4-a]氮雜吡啶-3-酮(625 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 313.3。

【0825】 步驟四：(6S, 9R)-1-(((叔丁基二甲基矽氧基)甲基)六氫-1H, 3H-6,9-表氨基噁唑[3,4-a]氮雜吡啶-3-酮(625 mg, 2.000 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)，混合物置於冰水浴中。向反應液中加入

二碳酸二叔丁酯 (0.70 mL, 3.000 mmol) 和 N,N-二異丙基乙胺(0.7 mL, 4.000 mmol)，反應液緩慢升至室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，濃縮反應液，粗品經自動快速色譜法在矽膠上(乙酸乙酯：石油醚= 0~ 20 %)純化得到叔丁基(6S, 9R)-1-(((叔丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3-氧六氫-1H, 3H-6,9-表氨基噁唑[3,4-a]氮雜吡啶-10-羧酸鹽(558 mg, 收率: 68 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 413.2。

【0826】 步驟五：室溫下，將氫氧化鈉(1.082 g, 27.048 mmol)加入到 叔丁基(6S, 9R)-1-(((叔丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-3-氧六氫-1H, 3H-6,9-表氨基噁唑[3,4-a]氮雜吡啶-10-羧酸鹽(558 mg, 1.352 mmol)的乙醇(30 mL)和水(6 mL)溶液中，反應混合物加熱至 80 °C 攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，粗品溶解於水(1.5 mL)，用二氯甲烷和異丙醇萃取(15 mLX 4, V/V= 5:1)，有機相合併用飽和食鹽水洗 (10 mLX 2)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(1R, 5S)-2-(1,2-二羥乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(388 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 273.2。

【0827】 步驟六：冰水浴下，將 N,N-二異丙基乙胺(342 mg, 2.644 mmol)加入到叔丁基(1R, 5S)-2-(1,2-二羥乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(360 mg, 1.322 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中，反應混合物 0 °C 攪拌 0.5 小時。向反應液中加入溴甲基甲基醚(198 mg, 1.586 mmol)，反應液在 0 °C 繼續攪拌 2.5 小時。LCMS 檢測反應完全，濃縮反應液，粗品經自動快速色譜法在矽膠上(甲醇：二氯甲烷= 0~ 10 %)純化得到叔丁基(1R, 5S)-2-(1-羥基-2-(甲

氧基甲氧基)乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(420 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 317.2。

【0828】 步驟七：冰水浴下，叔丁基(1R, 5S)-2-(1-羥基-2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(420 mg, 1.327 mmol)溶解於四氫呋喃(10 mL)中，向反應液加入鈉氫(212 mg, 5.310 mmol, 60% 分散在油中)，反應液 0 ºC 攪拌 30 分鐘。然後在 0 ºC 下向反應液中加入 5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(743 mg, 2.655 mmol)，反應混合物緩慢升至 60 ºC 攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應完全，向反應液緩慢加入飽和氯化銨溶液(100 mL)，用二氯甲烷萃取(50 mLX 3)，有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(1R, 5S)-2-(1-(7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氫吡啶[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(520 mg, 收率: 70 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 560.2。

【0829】 步驟八：冰水浴下，將 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(706 mg, 1.857 mmol)加入到叔丁基(1R, 5S)-2-(1-(7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氫吡啶[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(520 mg, 0.929 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(480 mg, 3.714 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中，反應混合物 0 ºC 攪拌 0.5 小時，升溫至室溫攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應完全，濃縮反應液，粗品經自動快速色譜法在矽膠上(乙酸乙酯：石油醚= 0~ 20 %)純化得到

叔丁基 2-氯-1-氟-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(225 mg, 收率: 45%)。ES-API: $[M+H]^+$= 542.1。

【0830】 步驟九：氮氣保護下，叔丁基 2-氯-1-氟-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(60 mg,0.111 mmol)，((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(125 mg, 0.277 mmol)，磷酸鉀(70 mg, 0.332 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(16 mg, 0.022 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)和水(1 mL)中，反應混合物在微波發生器中 80°C 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，濃縮反應液，粗品經自動快速色譜法在矽膠上純化(石油醚/乙酸乙酯= 0 ~ 20 %)，得到叔丁基 1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(49 mg, 收率: 53 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 832.3。

【0831】 步驟十：叔丁基 1-氟-2-(7-氟-8-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(49 mg, 0.059 mmol)溶解於無水二氯甲烷(10 mL)，將間氯過

氧苯甲酸 (15 mg, 0.088 mmol) 加入到上述溶液中，反應液室溫攪拌 0.5 小時後。LCMS 檢測反應完全，向反應液加入二氯甲烷(15 mL)稀釋，用飽和亞硫酸鈉溶液(15 mL)淬滅，然後用碳酸氫鈉溶液(15 mL)，飽和食鹽水(15 mL) 洗，有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基 1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(49 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 848.3。

【0832】 步驟十一：將(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(27 mg, 0.173 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(7 mg, 0.173 mmol)，冰水浴下反應 10 分鐘，將叔丁基 1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(49 mg, 0.058 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0 ℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (10 mLX2)，飽和食鹽水(10 mLX 3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上純化(甲醇/二氯甲烷= 0 ~ 3 %)得到叔丁基 1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-12-(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(50 mg,

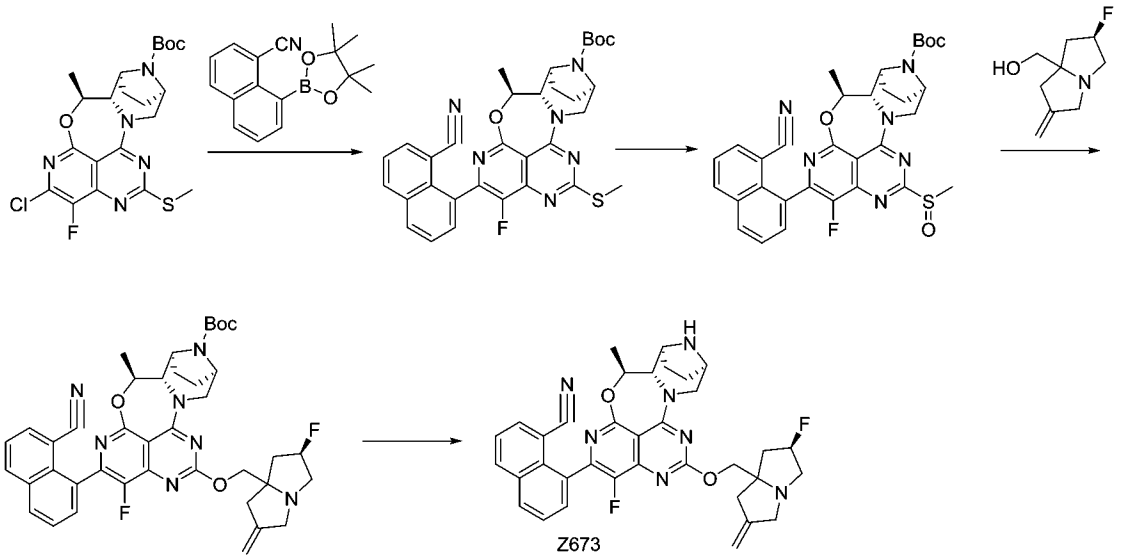
收率: 92 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 937.4 。

【0833】 步驟十二：將氟化銫(52 mg, 0.341 mmol)加入到叔丁基 1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-12-(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(32 mg, 0.034 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(15 mL)稀釋，用水(15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經薄層色譜板純化(二氯甲烷/甲醇= 20：1)得到叔丁基 2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-(甲氧基甲氧基)甲基)-12-(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(26 mg, 收率: 98 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 781.2。

【0834】 步驟十三：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基 2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-(甲氧基甲氧基)甲基)-12-(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(26 mg, 0.033 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物加入飽和碳酸氫鈉溶液(3 mL)至溶液 pH> 7.0，用二氯甲烷(5 mLX3)萃取，合併的有機相減壓濃縮得到類白色固

體(2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-5-基)甲醇((2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-((1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-5-yl)methanol)(Z672, 17 mg, 收率: 80 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 637.2。

【0835】 實施例 64 合成 8-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-1-萘腈(Z673)



【0836】 步驟一：氮氣保護下，叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(220 mg, 0.46 mmol)，8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1-萘腈(319 mg, 1.14mmol)，磷酸鉀(291 mg, 1.37 mmol)和 CataXiumAPdG3(50 mg,

0.068mmol)溶解於四氫呋喃(2.5 mL)和水(0.5 mL)中，反應混合物加熱至 80 ℃攪拌 3 小時。LCMS 檢測反應完全，濃縮反應液，粗品經自動快速色譜法在矽膠上純化(石油醚：乙酸乙酯=20:1)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-氰基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(190 mg, 收率: 69.5 %)。ES-API: $[M+H]^+$=599.2。

【0837】 步驟二：叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-氰基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(100 mg, 0.17 mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(43 mg, 0.25mmol)，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和亞硫酸鈉溶液 (15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-氰基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(102.7 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$=615.2。

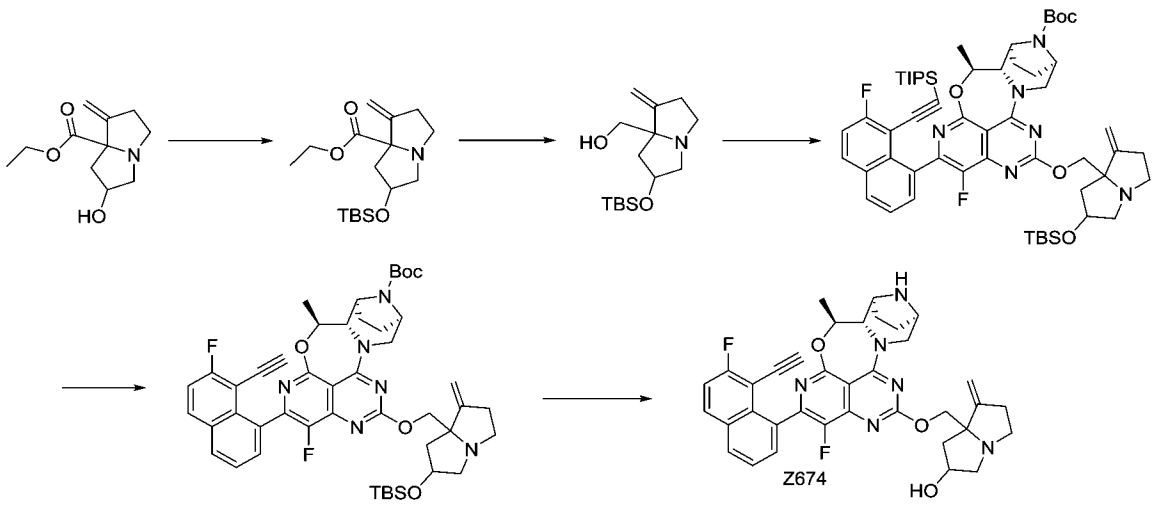
【0838】 步驟三：將((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(56.8 mg, 0.33 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(16 mg, 0.67 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-氰基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞

碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(102.7 mg, 0.17 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於室溫反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品，粗品用自動快速色譜法在矽膠上純化(二氯甲烷：甲醇=20:1)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-氰基萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(50 mg, 收率: 42%)。ES-API: $[M+H]^+$= 722.2。

【0839】 步驟四：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-氰基萘-1-基)-1-氟-12-((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(50 mg, 0.069 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體 8-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-1-萘腈(8-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R)-2-

fluoro-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-1-naphthonitrile) (Z673, 10 mg, 收率: 23 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 647.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.78 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.76 -7.69 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45-5.36 (m, 2H), 5.24 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.07-5.01 (m, 2H), 4.54-5.48 (m, 2H), 4.45-4.36 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.23 -2.15 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 2H).

【0840】 實施例 65 合成 7a-((((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10 -六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-12-基)氧基)甲基)-7-亞甲基六氫-1H-吡咯嗪-2-醇 (Z674)



【0841】 步驟一：0°C 下，向 6-羥基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(180 mg,0.852 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL) 溶液中加入咪唑(87.0 mg, 1.278 mmol)和 叔丁基二甲基氯矽烷(256.84 mg, 1.704 mmol)，室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(60 mL)稀釋，用水(30 mLX 2)，飽和食鹽水(50 mLX 3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到 6-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(200mg, 收率 72%)。ES-API: $[M+H]^+$= 326.2。

【0842】 步驟二：6-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(200 mg, 0.614 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)中，冷卻至 0℃。在氮氣氛圍下，向上述溶液中加入四氫鋰鋁溶液(1.3 mL, 1.3mmol, 1M 四氫呋喃溶液)。反應在 0℃下攪拌 1 小時。加入水(0.03 mL)淬滅反應，加入 15%氫氧化鈉水溶液(0.03 mL)和水(0.09 mL)。加入四氫呋喃(10 mL)，過濾。濾液濃縮，得到(6-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(140mg, 收率 80.38%)，無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$=284.2。

【0843】 步驟三：將(6-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(140 mg, 0.494 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(40.0 mg, 0.988 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-

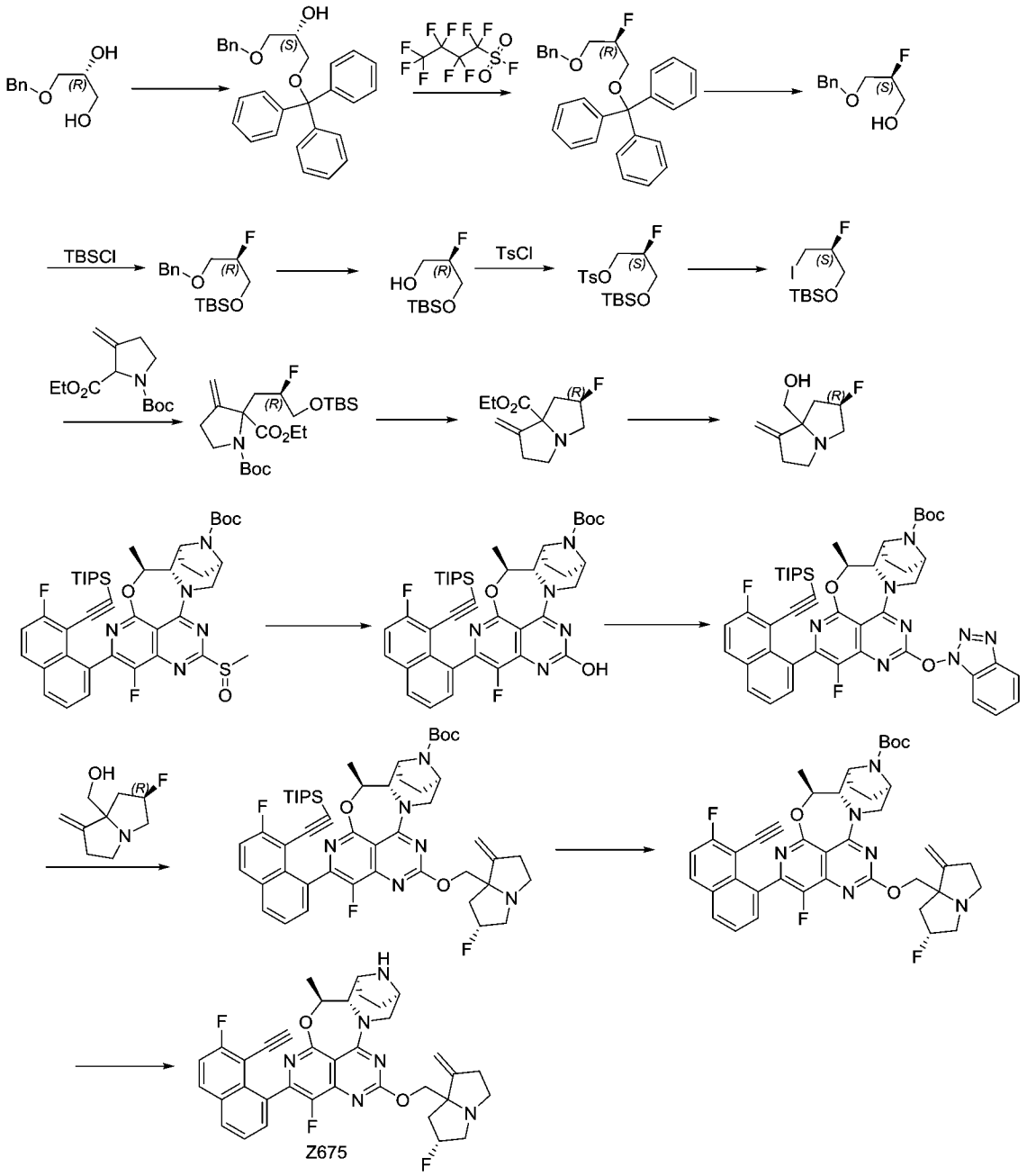
5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(600mg, 0.761mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (15 mLX2)，飽和食鹽水(50 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經自動快速色譜法(二氯甲烷：甲醇=15:1)在矽膠上純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((6-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(160 mg, 收率 32.16%)。ES-API: $[M+H]^+$= 1007.5。

【0844】 步驟四：將氟化銫(100.0 mg, 0.658 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((6-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(60 mg, 0.060 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(60 mL)稀釋，用水(30 mLX2)，飽和食鹽水(50 mLX 3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-12-((6-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘基-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧

基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(108 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 851.2。

【0845】 步驟五：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(1.0 mL)緩慢加入到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-12-((6-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘基-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(51.06 mg, 0.060 mmol)的乙腈(5.0 mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體 7a-((((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-12-基)氧基)甲基)-7-亞甲基六氫-1H-吡咯嗪-2-醇 (7a-((((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-12-yl)oxy)methyl)-7-methylenehexahydro-1H-pyrrolizin-2-ol)(Z674, 3.0mg, 收率:7.85%)。ES-API: $[M+H]^+$= 637.2。

【0846】 實施例 66 合成(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z675)



【0847】 步驟一：向圓底瓶中依次加入 4-二甲氨基吡啶(1.01g, 8.23 mmol)，三苯基氯甲烷(18.36 g, 65.85 mmol)，三乙胺(30.5 mL, 219.51 mmol)，(R)-(+)-1-苄基丙三醇(10 g, 54.879 mmol)和四氫呋喃(300 mL)。氮氣保護下，反應在 65 度油浴中攪拌 17 小時。反應用水淬滅，用乙酸乙酯(150 mLX2)萃取，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物通過快速矽膠柱(0-10%乙酸乙酯/石油醚)純化得到(S)-1-(苄氧基)-3-(三氧基)丙烷-2-醇(19 g, 收率 81%)。ES-

API:$[M+Na]^+$=447.3。

【0848】 步驟二：在零度下，向圓底瓶中依次加入(S)-1-(苄氧基)-3-(三氧基)丙烷-2-醇(19 g, 44.75 mmol)和甲苯(200 mL)。向其中滴加全氟丁基磺醯氟(14.47 mL, 80.56 mmol)。然後滴加 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(12 mL, 80.56 mmol)的甲苯(20 mL)溶液。反應在零度下攪拌 30 分鐘。將反應液升至室溫，攪拌 3 小時。反應用水淬滅，用乙酸乙酯(150 mLX2)萃取，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物通過快速矽膠柱(0-15%乙酸乙酯/石油醚)純化得到(R)-((3-(苄氧基)-2-氟丙氧基)甲醯基)三苯(15 g, 收率 78%)，黃色油。ES-API:$[M+Na]^+$=449.2。

【0849】 步驟三：向圓底瓶中依次加入(R)-((3-(苄氧基)-2-氟丙氧基)甲醯基)三苯(15 g, 35.17 mmol)水(20 mL)，1, 4-二氧六環(20 mL)和乙酸(100 mL)。反應在 90 度下攪拌 5 小時。將反應液濃縮，除去乙酸。向殘留物中加入水(100 mL)，用乙酸乙酯(100 mLX2)萃取。有機相用飽和碳酸氫鈉洗，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物通過快速矽膠柱(0-35%乙酸乙酯/石油醚)純化得到(S)-3-(苄氧基)-2-氟丙烷-1-醇(5 g, 收率 77%)，黃色油。ES-API:$[M+Na]^+$=207.1。

【0850】 步驟四：在零度下，向(S)-3-(苄氧基)-2-氟丙烷-1-醇(5 g, 27.14 mmol)，4-二甲氨基吡啶(0.33 g, 2.71 mmol)，咪唑(2.77 g, 40.71 mmol)的二氯甲烷(90 mL)溶液中加入叔丁基二甲基氯矽烷(4.91 g, 32.57 mmol)。反應在室溫下攪拌 5 小時。用水(100 mL)淬滅反應，並用乙酸乙酯(100 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水洗，

用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物通過快速矽膠柱(0-12%乙酸乙酯/石油醚)純化得到(R)-(3-(苄氧基)-2-氟丙氧基)(叔丁基)二甲基矽烷(8 g, 收率 98%)，無色油。ES-API:$[M+H]^+$=299.1。

【0851】 步驟五：向(R)-(3-(苄氧基)-2-氟丙氧基)(叔丁基)二甲基矽烷(8 g, 26.80 mmol)的甲醇(30 mL)溶液中加入 10%氫氧化鈀碳(1g, 50%含水)。反應在氫氣球保護下，室溫攪拌 48 小時。用矽藻土過濾反應液。濾液濃縮得到(R)-3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟丙烷-1-醇(5.4g, 收率 96%)。ES-API:$[M+H]^+$=209.2。

【0852】 步驟六：向圓底瓶中依次加入 4-二甲氨基吡啶(0.63 g, 5.18 mmol)，(R)-3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟丙烷-1-醇(5.4 g, 25.92 mmol)，三乙胺(7.2 mL, 51.84 mmol)，和二氯甲烷 (100 mL)。將反應液冷至 0 度，向其中加入對甲基苯磺醯氯(7.41 g, 38.88 mmol)。反應在 0 度下攪拌 2 小時。用水(60 mL)和 1m 的鹽酸(60 mL)淬滅反應，並用二氯甲烷(100 mLX2)萃取。有機相用飽和碳酸氫鈉洗，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮得到(S)-3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟丙基 4-甲基苯磺酸鹽(9.2 g, 收率 97%)。ES-API:$[M+H]^+$=363.2。

【0853】 步驟七：向(S)-3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟丙基 4-甲基苯磺酸鹽(9.2 g, 25.38 mmol)的丙酮(100 mL)溶液中加入碘化鈉(19.02 g, 126.89 mmol)。反應在 75 度下攪拌 5 小時。將反應液濃縮。向殘餘物中加入乙酸乙酯(100 mL)，用水(50 mL)和飽和亞硫酸鈉(30 mL)稀釋。用乙酸乙酯(100 mL)萃取。有機相用飽和食

鹽水洗，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物通過快速矽膠柱(0-5%乙酸乙酯/石油醚)純化得到(S)-叔丁基(2-氟-3-碘丙氧基)二甲基矽烷(7.7 g, 收率 95%)。^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400MHz) 4.50-4.35 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.41-3.15 (m, 2H), 0.81 (s, 9H), 0.01(s, 6H).

【0854】 步驟八：向圓底燒瓶中加入 1-(叔丁基)2-乙基 3-亞甲基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(800 mg, 3.13 mmol)和四氫呋喃(15 mL)。將之冷至-78 度，向上述反應液中滴加雙(三甲基矽基)氨基鈉的四氫呋喃溶液(6.27 mL, 6.27 mmol)。滴加完畢，反應在-78 度下攪拌 1 小時。將(S)-叔丁基(2-氟-3-碘丙氧基)二甲基矽烷(1.6 g, 5.02 mmol)的四氫呋喃溶液(3 mL)滴加到反應液中。滴加完畢，反應繼續在-78 度下攪拌 30 分鐘。反應在室溫下攪拌 2 小時。用飽和氯化銨水溶液(100 mL)淬滅反應，並用乙酸乙酯(100 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水洗，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物通過快速矽膠柱(0-8%乙酸乙酯/石油醚)純化得到 1-(叔丁基)2-乙基 2-((R)-3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(700 m g, 收率 50%)。ES-API:$[M+Na]^+$=468.3。

【0855】 步驟九：向 1-(叔丁基)2-乙基 2-((R)-3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(700 mg, 1.57 mmol)中加入氯化亞碸(10 mL, 137.86 mmol)。反應在 45 度下攪拌 24 小時。向反應液中加入氯化亞碸(10 mL, 137.86 mmol)。反應在 65 度下攪拌 2 天。將反應液濃縮。向殘餘物中加入二氯甲烷(5 mL)，

冷至 0 度。向其中加入三乙胺(0.22 mL, 1.57 mmol)。反應在室溫下攪拌 30 分鐘。用水(50 mL)淬滅反應。並用二氯甲烷(30 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物通過快速矽膠柱(0-60%乙酸乙酯/石油醚)純化得到乙基(6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸鹽(170 mg, 收率 50%)。ES-API:$[M+H]_+$=214.2。

【0856】 步驟十：向乙基(6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸鹽(170 mg, 0.80 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液中滴加四氫鋁鋰/四氫呋喃溶液(1.59 mL, 1.59 mmol)，在 0℃下攪拌 1 小時。依次用 3 滴水和 15%氫氧化鈉水溶液(0.1 mL)淬滅。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，並通過矽藻土過濾。將濾液濃縮得到粗品((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(130 mg, 收率 95%)，黃色油。ES-API: $[M+H]^+$=172.1。

【0857】 步驟十一：向氫氧化鉀(142mg, 2.54 mmol)的水溶液(3 mL)中加入叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(400 mg, 0.51 mmol)和四氫呋喃(8 mL)。反應在 60 度下攪拌 1 小時。用水(50 mL)淬滅。用乙酸乙酯(100 mL)萃取。有機相用飽和食鹽水洗，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-羥基-5-甲基-5a，6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a, 11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基

萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(376mg, 收率 99%)。ES-API: $[M+H]^+$=742.3。

【0858】 步驟十二：向叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-羥基-5-甲基-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(376 mg, 0.51 mmol)，碳酸銫(330 mg, 1.01 mmol)和四氫呋喃(15 mL)中加入卡特縮合劑(448 mg, 1.01 mmol)。反應在室溫下攪拌 1 小時。用水(50 mL)淬滅。用乙酸乙酯(100 mL)萃取。有機相用飽和食鹽水洗，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，殘餘物通過快速矽膠柱(0-50%乙酸乙酯/石油醚)純化得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-12-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(390mg, 收率 89%)。ES-API: $[M+H]^+$=859.2。

【0859】 步驟十三：向圓底燒瓶中加入鈉氫(21 mg, 0.52 mmol)和四氫呋喃(8 mL)。將之冷至 0 度，向上述反應液中加入((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(60 mg, 0.35 mmol)的無水四氫呋喃(2 mL)溶液。室溫下反應 10 分鐘。反應液冷至零度，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-12-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(150 mg, 0.17 mmol)加到反應液中，於室溫

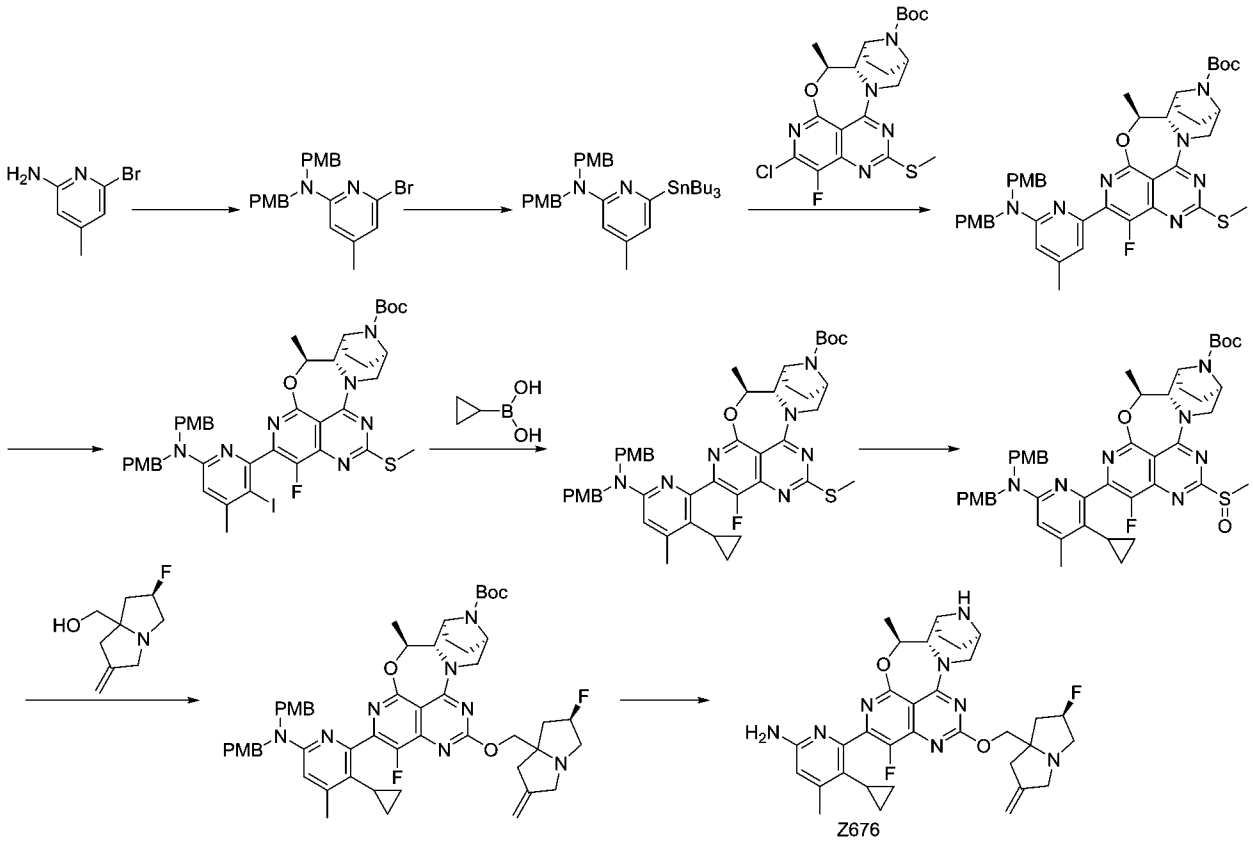
下反應 1 小時。向反應液加入水(30 mL)。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(150 mg, 收率 95%)。ES-API: $[M+H]^+$=895.3。

【0860】 步驟十四：將氟化銫(509 mg, 3.35 mmol)加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(150 mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中。反應混合物在室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，向反應液中加入乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(30 mL)，飽和食鹽水(30 mLX2)洗。有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮。殘餘物通過快速矽膠柱(0-5%甲醇 /二氯甲烷)純化得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(120 mg, 收率 96%)。ES-API: $[M+H]^+$= 739.2。

【0861】 步驟十五：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟

-12-(((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(120 mg, 0.16mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物溶於飽和碳酸氫鈉水溶液和二氯甲烷中。用二氯甲烷/甲醇(10∶1, 50mL)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((6R)-6-fluoro-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene)(Z675, 80mg, 收率 77%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 639.2。

【0862】 實施例 67 合成 5-環丙基-6-(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫 1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-4-甲基吡啶-2-胺 (Z676)



【0863】 步驟一：6-溴-4-甲基吡啶-2-胺(2 g, 10.69 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)在 0℃下加入 60%氫化鈉((2.14 g, 53.46 mmol)，反應在室溫下攪拌 1 小時後滴加對甲氧基苄氯(3.68 g, 23.52 mmol)，反應在室溫下攪拌 2 小時。反應液用飽和氯化銨溶液(50 mL)淬滅，乙酸乙酯萃取(100 mL)。有機相用飽和食鹽水(50 mL×3)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-15%)得到目標產物 6-溴-N, N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺(3.8 g, 收率 83.2%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 427.1, 428.9。

【0864】 步驟二：向 100 mL 圓底燒瓶中加入 6-溴-N, N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基吡啶-2-胺 (1.20 g, 2.81 mmol)、六正丁基二錫(4.89 g, 8.42 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(257 mg, 0.28 mmol)、

三環己基膦(157 mg, 0.56 mmol)、氯化鋰(595 mg, 14.04 mmol)和 1,4-二氧六環(20 mL)，置換氮氣 3 次後在 110°C 下反應 5 小時。冷卻的反應液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-10%)得到目標產物 N, N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-6-(三丁基錫基)吡啶-2-胺(1.60 g, 收率 89.4%)，淡黃色液體。ES-API: $[M+H]^+$=639.3。

【0865】 步驟三：向 100 mL 圓底燒瓶中加入 (5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(2-甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(450 mg, 0.93 mmol)、N, N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-6-(三丁基錫基)吡啶-2-胺(1.20 g, 1.88 mmol)、碘化亞銅(178 mg, 0.93 mmol)、氯化鋰(158 mg, 3.74 mmol)和 N,N-二甲基乙醯胺(20 mL)，置換氮氣 3 次後在 120°C 下反應 3 小時。冷卻的反應液加入乙酸乙酯(60 mL)，依次用稀的食鹽水(30 mL×3)，飽和食鹽水(30 mL)洗。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-10%)得到目標產物(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(500 mg, 收率 67.4%)，類白色固體。ES-API: $[M+H]^+$=794.2。

【0866】 步驟四：(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-

4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(450 mg, 0.57 mmol)和對甲苯磺酸一水合物(11 mg, 0.057 mmol)溶於 N, N-二甲基甲醯胺(10 mL)，室溫下加入 N-碘代丁二醯亞胺(638 mg, 2.83 mmol)，反應在室溫下攪拌 2 小時。反應液加入乙酸乙酯(60 mL)，依次用飽和硫代硫酸鈉(40 mL)，飽和食鹽水(30 mL)洗。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-40%)得到目標產物(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(450 mg, 收率 86.37%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=920.0。

【0867】 步驟五：(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(400 mg, 0.44 mmol)和環丙基硼酸(187 mg, 2.17 mmol)的甲苯(10 mL)和水(1 mL)中加入磷酸鉀(277 mg, 1.31 mmol)，2-雙環已基膦-2',6'-二甲氧基聯苯(36 mg, 0.088 mmol)和醋酸鈀(10 mg, 0.043 mmol)，置換氮氣 3 次後在 105°C 下反應 3 小時。反應液加入乙酸乙酯(60 mL)，用飽和食鹽水(30 mL)洗。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-40%)得到目標產物(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-環丙基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫

基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(350 mg, 收率 96.5%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=834.2。

【0868】 步驟六：(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-環丙基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(250 mg, 0.30 mmol)溶於二氯甲烷(10 mL)在室溫下加入間氯過氧苯甲酸(91 mg, 0.45 mmol)，反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液加入二氯甲烷(50 mL)，依次用飽和硫代硫酸鈉(15 mL)，飽和碳酸氫鈉(15 mL)，飽和食鹽水(30 mL)洗。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到目標產物(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-環丙基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(250 mg, 收率 98.1%)，為白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=850.2。

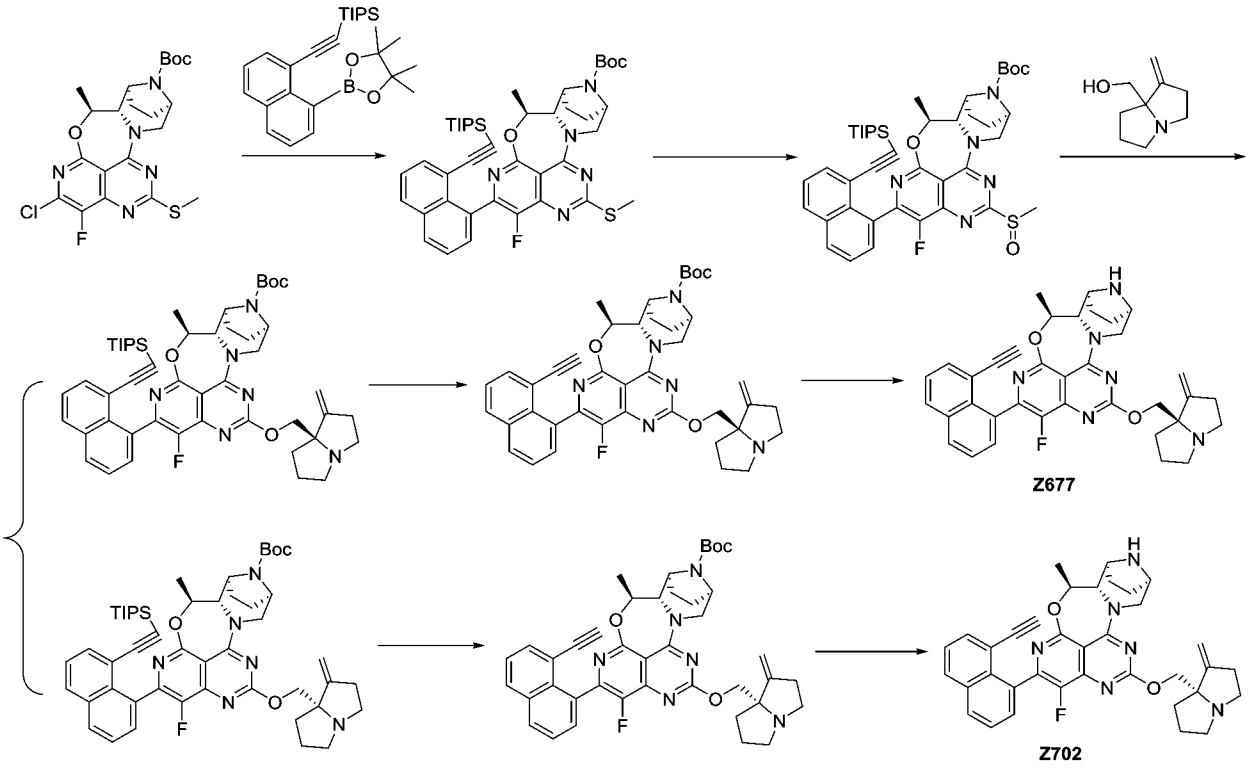
【0869】 步驟七：(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-環丙基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(250 mg, 0.29 mmol)和 ((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(76 mg, 0.44mmol)溶於四氫呋喃(10mL)在 0℃下滴加 1.3M 雙三甲基矽基胺基鋰的四氫呋喃溶液(0.45 mL, 0.59 mmol)，反應該溫度下攪拌 30 分鐘。反應液加

入乙酸乙酯(60 mL)，依次用水(20 mL)，飽和食鹽水(30 mL)洗。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用製備薄層色譜版純化(二氯甲烷/7.0M 氨甲醇=25：1)得到目標產物(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-環丙基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(80 mg, 收率 28.4%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=957.3。

【0870】 步驟八：(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-環丙基-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(75 mg, 0.078 mmol)溶於三氟乙酸(4 mL)，反應在 50℃下攪拌 2 小時。反應液減壓濃縮至乾，加入二氯甲烷(5 mL)和 7.0M 氨甲醇(5 mL)，減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(二氯甲烷/7.0M 氨甲醇：0-15%)得到目標產物 5-環丙基-6-(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫 1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-4-甲基吡啶-2-胺 (5-cyclopropyl-6-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R)-2-fluoro-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-

methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-4-methylpyridin-2-amine)(Z676, 35 mg, 收率 72.4%)。ES-API: $[M+H]^+$= 617.2。

【0871】 實施例 68 合成(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z677)和(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((S)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z702)



【0872】 步驟一：氮氣保護下，叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(100 mg, 0.207 mmol)，三異丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)萘-1-基)

乙炔基)矽烷(180 mg, 0.415 mmol)，磷酸鉀(132 mg, 0.622 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(23 mg, 0.031 mmol)溶解於四氫呋喃(12 mL)和水(2.5 mL)中，反應混合物在封管中加熱至 80 °C 攪拌 3 小時。LCMS 檢測反應完全，濃縮反應液，粗品經自動快速色譜法在矽膠上純化(石油醚/乙酸乙酯 = 0 ~ 20 %)，得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(156 mg, 收率: 99 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 754.3。

【0873】 步驟二：叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(156 mg, 0.207 mmol)溶解於無水二氯甲烷(10 mL)，將間氯過氧苯甲酸 (54 mg, 0.310 mmol)加入到上述溶液中，反應液室溫攪拌 0.5 小時後。LCMS 檢測反應完全，向反應液加入二氯甲烷(15 mL)稀釋，用飽和亞硫酸鈉溶液(15 mL)淬滅，然後用碳酸氫鈉溶液(15 mL)，飽和食鹽水(15 mL) 洗，有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(159 mg)。ES-API: $[M+1]^+$= 770.3。

【0874】 步驟三：將(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(63

mg, 0.413 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(25 mg, 0.619 mmol)，冰水浴下反應 10 分鐘，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(159 mg, 0.206 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0 ℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (10 mLX2)，飽和食鹽水(10 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上純化(甲醇/二氯甲烷= 0 ~ 3 %)得到兩個異構體化合物。其中一個異構體結構任意指定為叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a，11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(47 mg, 收率: 27 %)。ES-API: [M+H]$^+$= 859.4。(保留時間: 1.787 min, 分析方法: '1-POS-3MIN-2.7', 流動相: A: 水(0.05%三氟乙酸) B: 乙腈(0.05%三氟乙酸), 梯度: 5%-95% B in 1.6min, 流速: 1.8 mL/min, 色譜柱: SunFire C18,4.6*50mm,3.5um, 柱溫: 40℃)。另一個異構體結構任意指定為叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-((S)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H-基)甲氧基)-2-(8-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(72 mg, 收率: 41 %)。ES-API: [M+ H]$^+$=

859.4 (保留時間: 1.749 min, 分析方法: '1-POS-3MIN-2.7', 流動相: A: 水(0.05%三氟乙酸) B: 乙腈(0.05%三氟乙酸), 梯度: 5%-95% B in 1.6min, 流速: 1.8 mL/min, 色譜柱: SunFire C18,4.6*50mm,3.5um, 柱溫: 40℃)。

【0875】 步驟四：將氟化銫(83 mg, 0.547 mmol)加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(47 mg, 0.055 mmol)的 N, N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(15 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上純化(甲醇/二氯甲烷= 0 ~ 5 %)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(28 mg, 收率: 73 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 703.3。

【0876】 步驟五：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(28 mg, 0.040 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，

反應混合物在 0℃攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物加入飽和碳酸氫鈉溶液(3 mL)至溶液 pH> 7.0, 用二氯甲烷(5 mLX 3)萃取，合併的有機相減壓濃縮得到類白色固體(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯

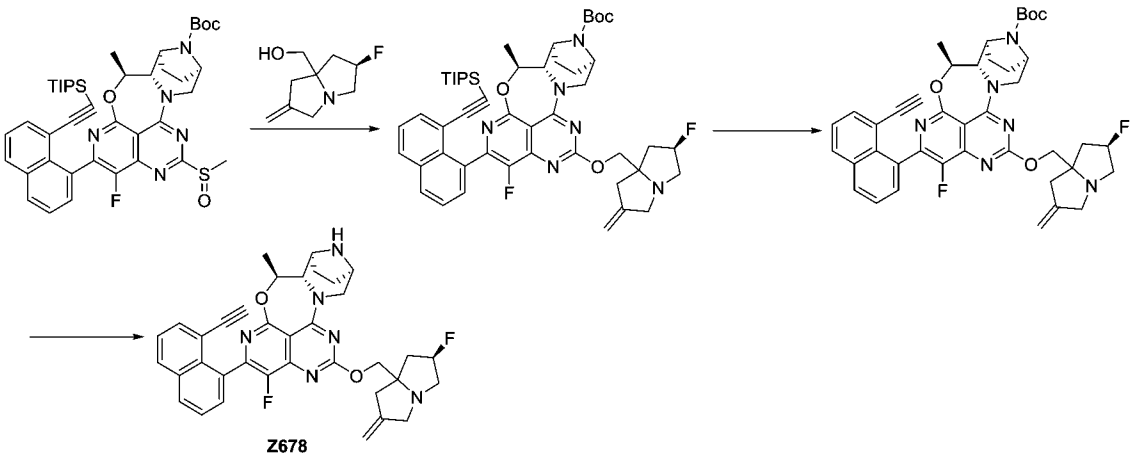
(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynylnaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-(((R)-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene(Z677, 9 mg, 收率: 37 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 603.3。

【0877】 步驟六：將氟化銫(127 mg, 0.838 mmol)加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-((S)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H-基)甲氧基)-2-(8-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(72 mg, 0.084 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(15 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮, 粗品經自動快速色譜法在矽膠上純化(甲醇/二氯甲烷= 0 ~ 5 %)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((S)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-

6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(43 mg, 收率: 73 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 703.3。

【0878】 步驟七：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((S)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(43 mg, 0.061 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在 0 ℃攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物加入飽和碳酸氫鈉(3 mL)溶液至溶液 pH> 7.0，用二氯甲烷(5 mLX3)萃取，合併的有機相減壓濃縮得到類白色固體(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(((S)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynylnaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-(((S)-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene)(Z702, 29 mg, 收率: 79 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 603.3。

【0879】 實施例 69 合成(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z678)



【0880】 步驟一：將((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(62 mg, 0.362 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(25 mg, 0.619 mmol)，冰水浴下反應 10 分鐘，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(159 mg, 0.206 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0 ℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (10 mLX2)，飽和食鹽水(10 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上純化(甲醇/二氯甲烷= 0 ~ 3 %)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-5-甲基-2-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(88 mg, 收率: 49 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 877.3。

【0881】 步驟二：將氟化銫(152 mg, 1.003 mmol)加入到叔丁基(5S,

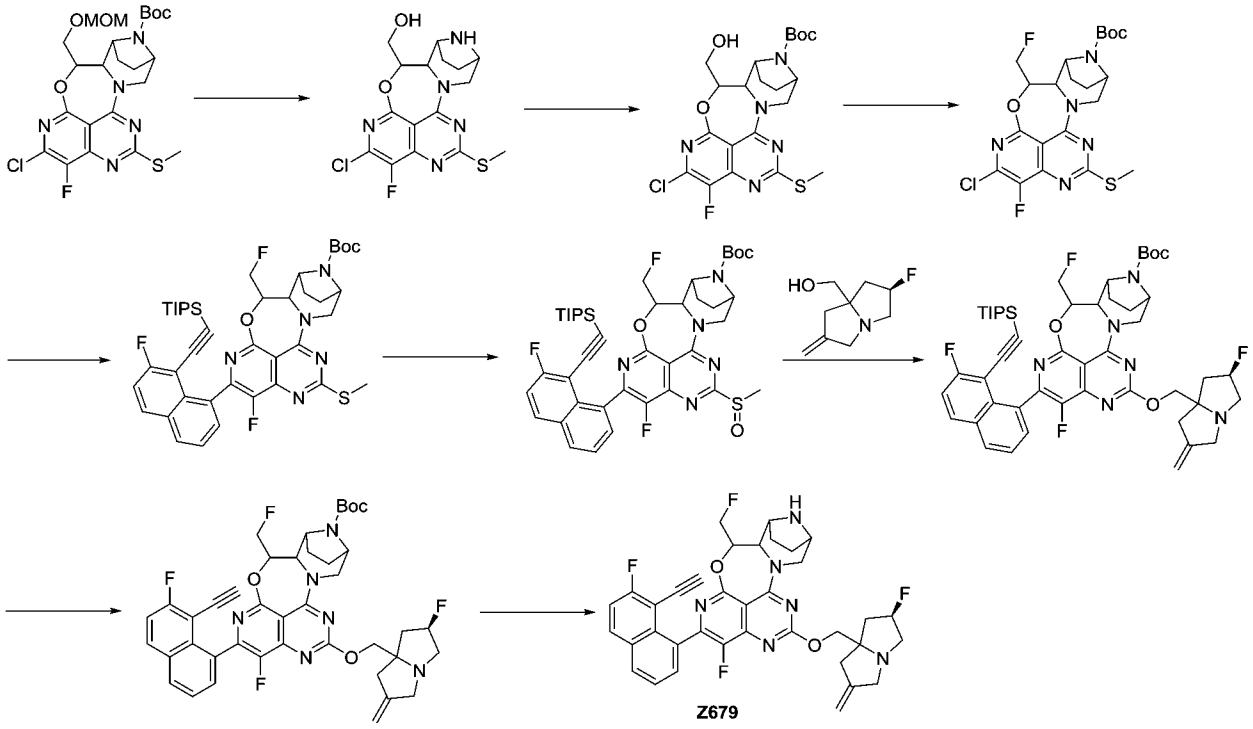
5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-5-甲基-2-(8-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a，11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(88 mg, 0.100 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(15 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經薄層色譜板純化(二氯甲烷/甲醇= 15：1)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(68 mg, 收率: 94 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 721.2。

【0882】 步驟三：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(68 mg, 0.094 mmol)的乙腈(3 mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾, 殘留物加入飽和碳酸氫鈉溶液(3 mL)至溶液 pH> 7.0, 用二氯甲烷(5 mLX3)萃取，合併的有機相減壓濃縮得到類白色固體(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六

氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯

((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynylnaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((2R)-2-fluoro-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene)(Z678, 44 mg, 收率: 75 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 621.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08-8.01 (m, 2 H), 7.77-7.48 (m, 4 H), 5.44-5.27 (m, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 4.59-4.54 (m, 1 H), 4.43-4.38 (m, 1 H), 4.30 (d, J= 13.0 Hz, 1 H), 4.15 (d, J= 10.5 Hz, 1 H), 3.82-3.73 (m, 3 H), 3.70-3.36 (m, 3 H), 3.28-3.15 (m, 2 H), 3.01-2.85 (m, 2 H), 2.55-2.46 (m, 2 H), 2.23-2.05 (m, 2 H), 1.98-1.85 (m, 3 H), 1.58 (t, J= 8.5 Hz, 3 H).

【0883】 實施例 70 合成 2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z679)



【0884】 步驟一：冰水浴下，叔丁基 2-氯-1-氟-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(148.5 mg, 0.275 mmol)溶解於鹽酸甲醇溶液(10 mL, 4 M)中，0 ºC 下反應液攪拌 3 小時。LCMS 檢測反應完全，減壓濃縮得到粗品(2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-5-基)甲醇(104.5 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 398.0。

【0885】 步驟二：冰水浴下，(2-氯-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-5-基)甲醇(100 mg, 0.250 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中，向反應液加入二碳酸二叔丁酯(165 mg, 0.755 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(195 mg, 1.510 mmol)，反應液 0 ºC 攪拌 3 小時，LCMS 檢測反應完全。濃縮反應液，粗品經自動快速色譜法在矽膠上(乙酸乙酯：

石油醚= 0~ 20 %)純化得到叔丁基 2-氯-1-氟-5-(羥甲基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(125 mg, 收率: 99 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 498.1。

【0886】 步驟三：冰水浴下，叔丁基 2-氯-1-氟-5-(羥甲基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(125 mg, 0.250 mmol)溶解於二氯甲烷(25 mL)中，向反應液緩慢滴加二乙胺基三氟化硫(160 mg, 1.005 mmol)，反應混合物 0ºC 攪拌 3 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入二氯甲烷(20 mL)稀釋，然後經飽和碳酸氫鈉溶液 (20 mLX 2) 和飽和食鹽水(20 mLX2) 洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基 2-氯-1-氟-5-(氟甲基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽 (120 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 500.0。

【0887】 步驟四：氮氣保護下，叔丁基 2-氯-1-氟-5-(氟甲基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(100 mg, 0.200 mmol)，{[2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環丙烷-2-基)-1-萘基]乙炔基}[3(丙-2-基)]矽烷(226 mg, 0.500 mmol)，磷酸鉀(127 mg, 0.600 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(30 mg, 0.040 mmol)溶解於四氫呋喃(12 mL)和水(2.5 mL)中，反應混合物在微波發生器中 80 ºC 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，

濃縮反應液，粗品經自動快速色譜法在矽膠上純化(石油醚/乙酸乙酯= 0 ~ 20 %)，得到叔丁基 1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-(氟甲基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(60 mg, 收率: 38 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 790.2。

【0888】 步驟五：叔丁基 1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-(氟甲基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(60 mg, 0.076 mmol)溶解於無水二氯甲烷(10 mL)，將間氯過氧苯甲酸 (20 mg, 0.114 mmol) 加入到上述溶液中，反應液室溫攪拌 0.5 小時後。LCMS 檢測反應完全，向反應液加入二氯甲烷(15 mL)稀釋，用飽和亞硫酸鈉溶液(15 mL)淬滅，然後用碳酸氫鈉溶液(15 mL)，飽和食鹽水(15 mL) 洗，有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基 1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-(氟甲基)-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(61 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 822.1。

【0889】 步驟六：將((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(26 mg, 0.152 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(9 mg, 0.228 mmol)，冰水浴下反應 10 分鐘，將叔丁基 1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-(氟甲基)-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮

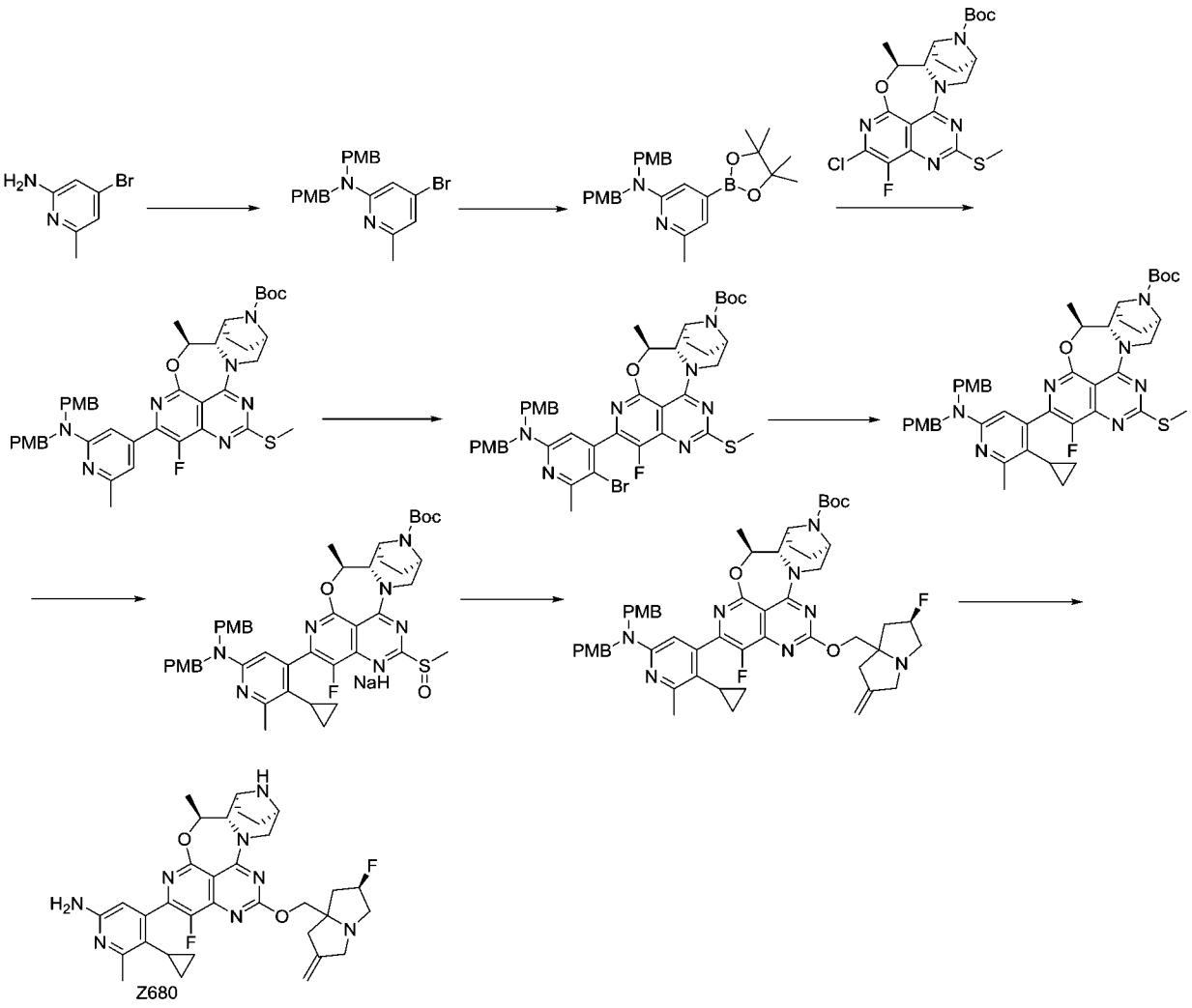
雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(61 mg, 0.076 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0 ℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (10 mLX 2)，飽和食鹽水(10 mLX 3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上純化(甲醇/二氯甲烷= 0 ~ 3 %)得到叔丁基 1-氟-12-((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-(氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(69 mg, 收率: 99 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 913.3。

【0890】 步驟七：將氟化銫(115 mg, 0.756 mmol)加入到叔丁基 1-氟-12-((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-(氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(69 mg, 0.076 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(15 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮, 粗品經薄層色譜板純化(二氯甲烷/甲醇= 50：1)得到粗品叔丁基 2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(60 mg)。ES-API: $[M+H]^+$=

757.2。

【0891】 步驟八：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基 2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(60 mg, 0.079 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在 0 ℃攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物加入飽和碳酸氫鈉溶液(3 mL)至溶液 pH> 7.0，用二氯甲烷(5 mLX 3)萃取，合併的有機相減壓濃縮得到類白色固體 2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-(氟甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((2R)-2-fluoro-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-(fluoromethyl)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene)(Z679, 29 mg, 收率: 56 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 657.2。

【0892】 實施例 71 合成 5-環丙基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-6-甲基吡啶-2-胺 (Z680)



【0893】 步驟一：在 0℃下，向 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)的 4-溴-6-甲基吡啶-2-胺(1000 mg, 5.346 mmol)溶液中加入氫化鈉(256.0 mg, 6.415 mmol)，該溫度下攪拌 0.5 小時後加入對甲氧基苄氯(921 mg, 5.881 mmol) 。室溫反應過夜。反應完畢，乙酸乙酯(200 mLX2)和飽和食鹽水(80 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析 (0-50% 乙酸乙酯/石油醚)純化得到 4-溴-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺(1.56 g, 收率 68.28%)。ES-API: $[M+H]^+$=427.1。

【0894】 步驟二：向 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中加入 4-溴-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2-胺(1.20 g, 2.808 mmol)、聯硼酸頻

哪醇酯(1.43 g, .616 mmol)、醋酸鉀(0.93 g, 11.232 mmol)和[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.31 g, 0.421 mmol)，置換氮氣 4 次後在 120°C 下反應 1.5 小時。反應完畢，用乙酸乙酯(200 mLX2)和飽和食鹽水(80 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析(0-70% 乙酸乙酯/石油醚)純化得到 N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基) 吡啶-2-胺(1.4 g, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=475.3。

【0895】 步驟三：向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(2-甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(500 mg, 1.037 mmol)和 N,N-雙(4-甲氧基苄基)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基) 吡啶-2-胺(1.40 g, 2.95 mmol)的二氧六環(30 mL)和水(3 mL)中加入磷酸鉀(2.50 g, 11.80 mmol)，三環己基膦(827 mg, 2.95 mmol)和三(二亞苄基丙酮)二鈀(405 mg, 0.443 mmol)，氮氣鼓泡並在 100 ℃下油浴反應 5 小時。反應完畢，乙酸乙酯(30 mLX2)和飽和食鹽水(30 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析 (0-4% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(860 mg, 粗品)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=794.2。

【0896】 步驟四：在 0℃下，向二氯甲烷(20 mL)中加入叔丁基

(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(800 mg, 1.008 mmol)，然後加入 N-溴代丁二醯亞胺(233.32 mg, 1.311 mmol)，該溫度下反應 0.5 小時。反應完畢，乙酸乙酯(100 mLX2)和飽和食鹽水(100 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析 (0-70% 乙酸乙酯/石油醚)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-溴-2-甲基吡啶-4-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(840 mg, 收率 95.57%)。ES-API: $[M+H]^+$=872/874。

【0897】 步驟五：向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-溴-2-甲基吡啶-4-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(860 mg, 0.985 mmol)和環丙基硼酸(516 mg, 6.007 mmol)的甲苯(50 mL)和水(5 mL)中加入磷酸鉀(860 mg, 4.0523 mmol)，2-雙環己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-二聯苯(120mg,0.293mmol)和醋酸鈀(34.4mg,6.007mmol)，氮氣鼓泡並在 105℃下油浴反應 2 小時。反應完畢，乙酸乙酯(200 mLX2)和飽和食鹽水(100 mLX4)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析(0-70% 乙酸乙酯/石油醚)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-

環丙基-2-甲基吡啶-4-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(830 mg, 粗品) ，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=834.3。

【0898】 步驟六：在 0°C 下，向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-環丙基-2-甲基吡啶-4-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(700 mg, 0.839 mmol)的二氯甲烷(30.0 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(188.3 mg, 1.09 mmol)。冰水浴下攪拌 1 小時。用飽和亞硫酸鈉淬滅並用二氯甲烷(100 mLX2)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥並濃縮得到粗品，將其通過矽膠柱層析(0-10% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-環丙基-2-甲基吡啶-4-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(520 mg, 收率 72.89%)，為白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=850.2。

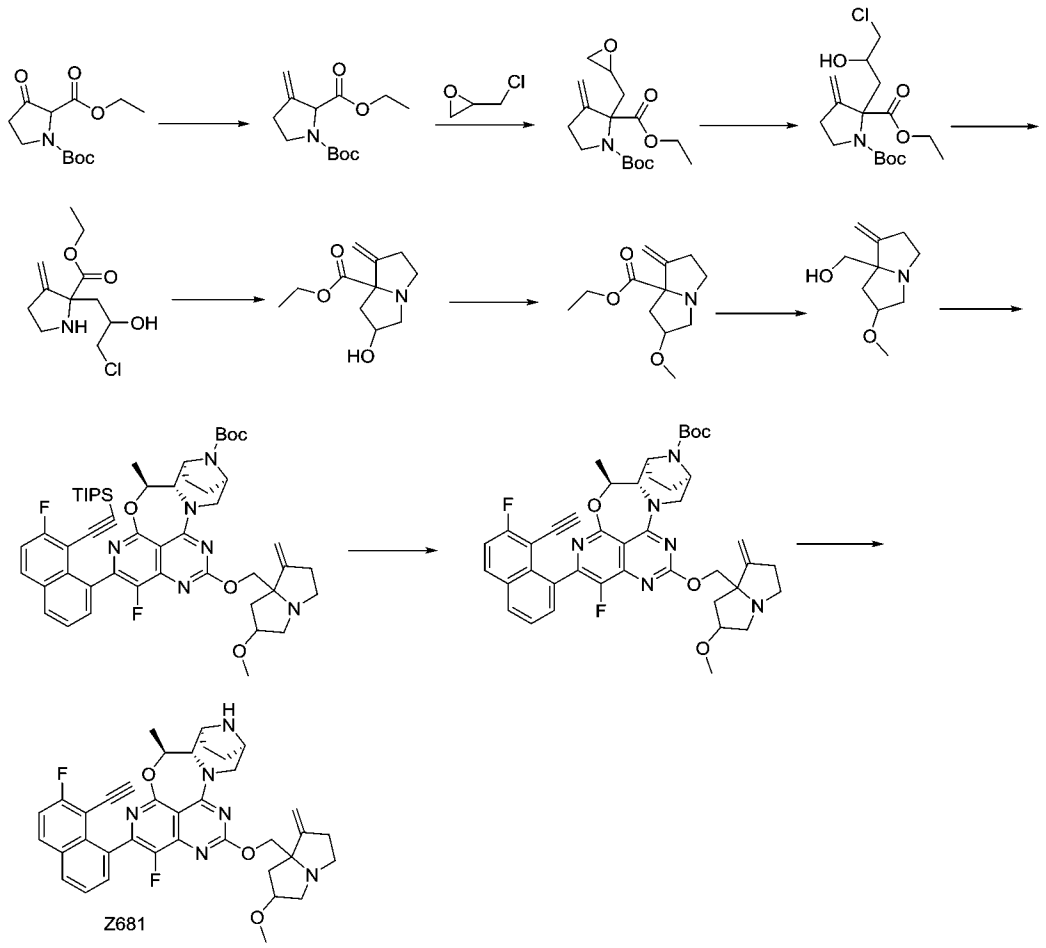
【0899】 步驟七：0℃ 下，向含有((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(120 mg, 0.701 mmol)的四氫呋喃(10.0 mL)溶液中加入氫化鈉(56.48 mg, 1.412 mmol)，該溫度下攪拌 10 分鐘後，再加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-環丙基-2-甲基吡啶-4-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(300 mg, 0.353 mmol) 四氫呋喃溶液(5 mL)。

0℃下攪拌反應 10 分鐘，室溫下攪拌 0.5 小時。反應結束後，用飽和氯化銨(20 mL)溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析(0-5% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-環丙基-2-甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(175 mg, 收率 51.8)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=957.3。

【0900】 步驟八：冰水浴下，向三氟乙酸中(10.0 mL)緩慢加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-環丙基-2-甲基吡啶-4-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(175 mg, 0.183 mmol)，反應混合物在 50℃下攪拌 1.0 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體 5-環丙基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-6-甲基吡啶-2-胺 (5-cyclopropyl-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R)-2-fluoro-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-

6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-6-methylpyridin-2-amine)(Z680, 15 mg, 收率:13%)。ES-API: $[M+H]^+$= 617.2。

【0901】 實施例 72 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z681)



【0902】 步驟一：甲基三苯基溴化膦(20.82 g, 58.30 mmol)加入四氫呋喃(400 mL)中，冷卻至 0℃。在氮氣氛圍下，0℃條件下，向上述混合物中加入叔丁醇鉀的四氫呋喃溶液(58.30 mL, 58.30 mmol, 1M)，加入完畢後，反應升至室溫攪拌 1 小時。1-(叔丁基)2-乙基 3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸酯(6.0 g, 25.64 mmol)溶於四氫呋喃(20.0

mL)中，在氮氣氛圍下，緩慢加入上述反應液中。滴加完畢後，在室溫下繼續攪拌 3 小時。向反應液中加入飽和氯化銨(60 mL)，乙酸乙酯(200 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(400 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0%-8%)純化得到 1-(叔丁基)2-乙基 3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(4.0 g, 收率 61.6%)，無色透明液體。ES-API: $[M-Boc+H]^+$=200.1。

【0903】 步驟二：-70℃下，向 1-(叔丁基)2-乙基 3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(7.0 g, 27.418 mmol)的乾燥四氫呋喃(200.0 mL)溶液中加入雙三甲基矽基胺基鋰(54.8 mL, 1M, 54.8mmol)，該溫度下攪拌 1 小時。1 小時後，向上述反應液中加入 2-(氯甲基)環氧乙烷(7.61 g, 82.25 mmol)，室溫攪拌過夜。反應完畢，向溶液中加入飽和氯化銨(30 mL)溶液，乙酸乙酯(200 mLX4)萃取。飽和食鹽水(200 mLX3)洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品用快速矽膠柱[二氯甲烷:甲醇=100:0~90:10,(v/v)]純化得到目標化合物 1-(叔丁基)2-乙基 3-亞甲基-2-(環氧乙烷-2-基甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(6.0 g, 收率 70.28%)。ES-API: $[M-56+H]^+$=256.1。

【0904】 步驟三：室溫下，向 1-(叔丁基)2-乙基 3-亞甲基-2-(環氧乙烷-2-基甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(2.0 g, 6.423 mmol)的乾燥四氫呋喃(30.0 mL)溶液中加入醋酸(6.0 mL, 104.813 mmol)和氯化鋰(5.0 g, 117.952 mmol)，該溫度下攪拌 12 小時。反應完畢，想溶液中加入飽和氯化銨(100 mL)，用乙酸乙酯(200 mLX2)萃取，有機相合併、無水硫酸鈉乾燥、過濾，濾液減壓旋乾溶劑得到粗品 2-(3-

氯-2-羥丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸 1-(叔丁基)2-乙基酯(2.04 g, 收率 91%)。ES-API: $[M-56+H]^+$=256.1。

【0905】 步驟四：向 2-(3-氯-2-羥丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸 1-(叔丁基)2-乙基酯(2.0 g, 6.423 mmol)的二氯甲烷(20.0 mL)溶液中加入鹽酸二氧六環溶液(16.0 mL, 4M, 64.00 mmol)，室溫攪拌反應 2 小時，反應完畢，減壓旋乾溶劑得到粗品目標化合物 2-(3-氯-2-羥丙基)-3-亞甲基吡咯烷-2-甲酸乙酯(1.95 g, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=248.1。

【0906】 步驟五：向 2-(3-氯-2-羥丙基)-3-亞甲基吡咯烷-2-甲酸乙酯(1.45 g, 5.865 mmol) 的乙腈(30.0 mL)溶液中加入碳酸氫鈉(4.87 g, 58.65 mmol)，70℃下反應 0.5 小時。反應完畢後，冷卻到室溫，過濾，濾液減壓旋乾溶劑得到的粗品用快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0%-10%)純化得到 6-羥基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(780 mg, 收率 62.95%)。ES-API: $[M+H]^+$=212.1。

【0907】 步驟六：0ºC 下，向 6-羥基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(390 mg, 1.846 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL) 溶液中加入氫化鈉(147 mg, 3.692 mmol)，該溫度下攪拌 10 分鐘，然後升至室溫攪拌 0.5 小時。反應完畢，降至 0ºC，向體系中加入碘甲(340 mg, 2.40 mmol)並反應 0.5 小時。反應結束後，反應液加入乙酸乙酯(60 mLx2)稀釋，用水(30 mLX2)，飽和食鹽水(50 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到的粗品用快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0%-8%)純化得到 6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-

吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(120 mg, 收率 28.85%)。ES-API: $[M+H]^+$= 226.1。

【0908】 步驟七：6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(120 mg, 0.533 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)中，冷卻至 0℃。在氮氣氛圍下，向上述溶液中加入四氫鋰鋁溶液(1.0 mL, 1.0 mmol, 1M 四氫呋喃溶液)。反應在 0℃下攪拌 1 小時。加入水(0.03 mL)淬滅反應，加入 15%氫氧化鈉水溶液(0.03 mL)和水(0.09 mL)。加入四氫呋喃(10 mL)，過濾。濾液濃縮，得到(6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(85 mg, 收率 87%)，無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$=184.1。

【0909】 步驟八：將(6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(85 mg, 0.464 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(37.25 mg, 0.931 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(180 mg, 0.233 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 40℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(50 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經自動快速色譜法(二氯甲烷：甲醇=15:1)在矽膠上純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((6-甲氧基-1-亞甲基四

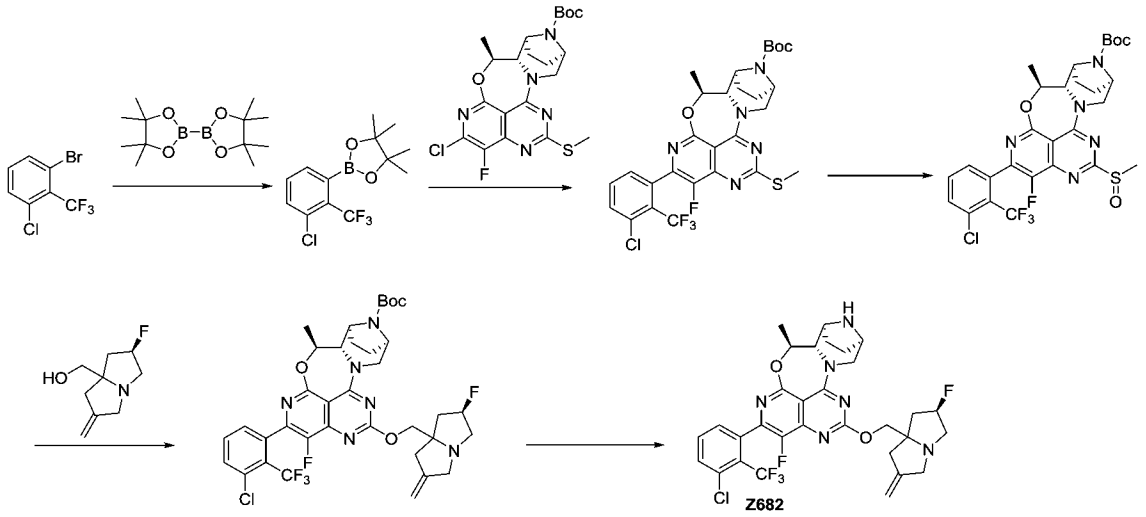
氫)-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(120 mg, 收率 56.8%)。ES-API: $[M+H]^+$= 907.1。

【0910】 步驟九：將氟化銫(100.0 mg, 0.658 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((6-甲氧基-1-亞甲基四氫)-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(120 mg, 0.132 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(60 mL)稀釋，用水(30 mLX2)，飽和食鹽水(50 mLX 3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80.0 mg, 收率 80.5%)。ES-API: $[M+H]^+$= 751.1。

【0911】 步驟十：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(1.0 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80.0 mg, 0.107 mmol)的乙腈(5.0 mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2) (色譜

條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-((6-methoxy-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene)(Z681, 60.0mg, 收率:86.54%)。ES-API: $[M+H]^+$= 651.2。

【0912】 實施例 73 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z682)



【0913】 步驟一：取 2-氯-6-溴三氟甲基苯(778.35 mg, 3 mmol)，聯硼酸頻那醇酯(1523.64 mg, 6.000 mmol)，醋酸鉀(735.00 mg, 7.500 mmol)，1,1-二(二苯膦基)二茂鐵二氯化鈀(219.51 mg, 0.300

mmol)溶於 1, 4-二氧六環(5 mL)，110℃攪拌 2 小時，減壓濃縮至乾，通過柱色譜法(石油醚/乙酸乙酯=90/10)純化，得到 2-(3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(450 mg, 1.468 mmol, 收率 48.94%)。

【0914】 步驟二：取 2-(3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(127.19 mg, 0.415 mmol) 和叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(100 mg, 0.207 mmol)溶於四氫呋喃(2 mL)和水(0.5 mL)，加入甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (15.10 mg, 0.021 mmol) 和磷酸鉀(132.12 mg, 0.622 mmol)，加入完畢後，反應在 65 ℃條件下攪拌 5 個小時。反應完畢後，向反應液中加入水(15 mL)並用乙酸乙酯(15 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥後過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (45 mg, 0.072 mmol, 收率 34.64%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 626.1。

【0915】 步驟三：將叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(42 mg, 0.067 mmol)溶於二氯甲烷(5 mL)。室溫條件下，向上述溶液中加

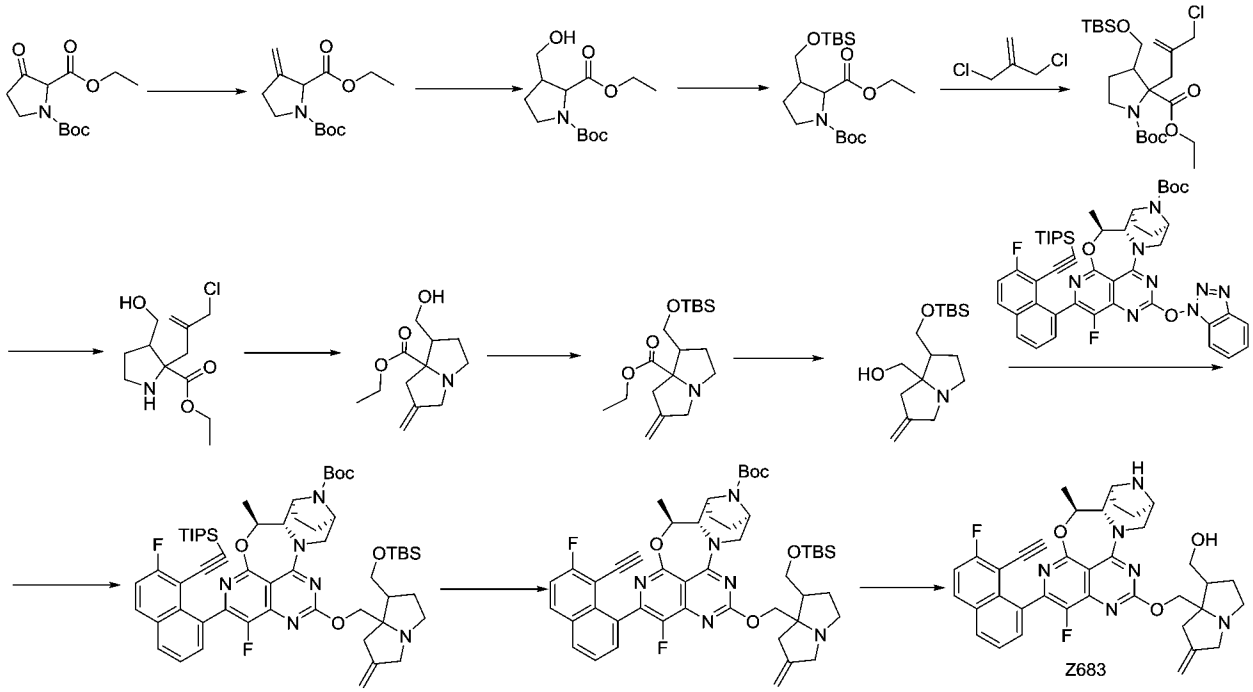
入間氯過氧苯甲酸(15.05 mg, 0.087 mmol)。加入完畢後，反應在室溫條件下攪拌 1 個小時。向反應液中加入飽和硫代硫酸鈉溶液(5 mL)並用二氯甲烷(10 mLX3)萃取。有機相合併後先後用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)和飽和氯化鈉(20 mL)洗。有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(40 mg, 0.062 mmol, 收率 92.87%) 。ES-API: $[M+H]^+$= 642.0。

【0916】 步驟四：叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(40 mg, 0.062 mmol, 收率 92.87%) 溶於四氫呋喃(3 mL)中並冷卻至 0 ℃。氮氣氛圍下，向上述溶液中加入氫化鈉(10.47 mg, 0.262 mmol)並攪拌 30 分鐘。而後，向上述溶液中緩慢加入 [(2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基]甲醇 (22.40 mg, 0.131 mmol) 並在 0℃ 條件下攪拌 2 個小時。向反應液中加入水(5 mL)淬滅反應並用乙酸乙酯(20 mL X3)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mLX3)洗後，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮得到粗品。粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-70%)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(25 mg,

0.033 mmol, 收率 51.01%)。ES-API: $[M+H]^+$=749.0。

【0917】 步驟五：叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯溶於二氯甲烷加入三氟乙酸，室溫反應 2 小時，反應結束後，粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab] 庚烯 ((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl)-1-fluoro-12-(((2R)-2-fluoro-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z682, 10 mg, 0.015 mmol, 收率 76.92%)。ES-API: $[M+H]^+$=649.2。

【0918】 實施例 74 合成(7a-((((5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-12-基)氧基)甲基)-6-亞甲基六氫-1H-吡咯嗪-1-基)甲醇(Z683)



【0919】 步驟一：甲基三苯基溴化膦(18.34 g, 51.385 mmol)溶解於四氫呋喃(220 mL)中，冰水浴冷卻至 0 °C, 向反應液緩慢滴加叔丁醇鉀溶液(51.4 mL, 51.385 mmol), 滴加完畢後反應液緩慢升至室溫攪拌 1 小時。1-(叔丁基)2-乙基 3-氧吡咯烷-1,2-二甲酸酯(5.0 g, 20.544 mmol)的四氫呋喃溶液(220 mL)加入到上述溶液中，反應混合物室溫攪拌 3 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液用乙酸乙酯萃取 (200 mLX2)，有機相用飽和氯化銨洗 (60 mLX 2)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上(乙酸乙酯：石油醚= 0~ 10 %)純化得到 1-(叔丁基)2-乙基 3-亞甲基吡咯烷-1,2-二甲酸酯 (2240 mg, 收率: 43 %)。ES-API: $[M-55]^+$= 200.1。

【0920】 步驟二：1-(叔丁基)2-乙基 3-亞甲基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(670 mg, 2.624 mmol)溶解於四氫呋喃(20 mL)中，冰水浴冷卻至 0 °C, 向反應液緩慢加入硼烷的四氫呋喃溶液(13 mL, 13.121 mmol, 1 M 四氫呋喃溶液), 然後反應液升至室溫攪拌 3 小時，LCMS 檢

測反應完全。向反應液中依次加入 3 m 氫氧化鈉溶液(4 mL)和雙氧水(3 mL)，反應混合物室溫攪拌 1 小時。30 mL 水加入到上述溶液中，用二氯甲烷萃取 (20 mLX3)，有機相用飽和食鹽水洗 (15 mLX 2)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品 1-(叔丁基)2-乙基 3-(羥甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸酯(859 mg)。ES-API: $[M-55]^+$= 218.1。

【0921】 步驟三：1-(叔丁基)2-乙基 3-(羥甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸酯(859 mg, 3.143 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中，向反應液依次加入咪唑(1070 mg, 15.714 mmol)和叔丁基二甲基氯矽烷 (710 mg, 4.714 mmol)，反應混合物室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全，向反應液加入二氯甲烷(30 mL)稀釋，用水(10 mLX2)和飽和食鹽水(15 mL)洗，有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上(乙酸乙酯：石油醚= 0~ 4 %)純化得到 1-(叔丁基)2-乙基 3-(((叔丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸酯(553 mg, 收率: 45 %)。ES-API: $[M-99]^+$= 288.2。

【0922】 步驟四：氮氣保護下，1-(叔丁基)2-乙基 3-(((叔丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸酯(553 mg, 1.427 mmol)溶解於無水四氫呋喃(20 mL)，混合物置於乾冰-丙酮浴中。將二異丙基氨基鋰 (1.5 mL, 2.854 mmol) 緩慢滴加到上述溶液中，然後在此溫度下攪拌 1 小時後，將 3-氯-2-氯甲基丙烯(892 mg, 7.134 mmol)的無水四氫呋喃(3 mL)溶液通過注射器緩慢加到上述溶液中，反應液在-78 °C 繼續攪拌 1 小時，然後緩慢升至室溫攪拌過夜。LCMS

檢測反應完全，反應用飽和氯化銨溶液(30 mL)淬滅，用乙酸乙酯萃取 (20 mLX3)，有機相用飽和食鹽水洗 (15 mLX3)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上(乙酸乙酯：石油醚= 0~ 3 %)純化得到 1-(叔丁基)2-乙基 3-(((叔丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)吡咯烷-1,2-二甲酸酯(176 mg, 收率: 26 %)。ES-API: $[M-55]^+$= 420.2。

【0923】 步驟五：室溫下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到 1-(叔丁基)2-乙基 3-(((叔丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)吡咯烷-1,2-二甲酸酯(176 mg, 0.370 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾得到粗品 2-(2-(氯甲基)烯丙基)-3-(羥甲基)吡咯烷-2-羧酸乙酯(96 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 262.1。

【0924】 步驟六：室溫下，將碳酸氫鈉(276 mg, 3.286 mmol)和碘化鉀(11 mg, 0.066 mmol)加入到 2-(2-(氯甲基)烯丙基)-3-(羥甲基)吡咯烷-2-羧酸乙酯(86 mg, 0.329 mmol)的乙腈(10 mL)溶液中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應，過濾、乙腈洗不溶物，濾液減壓濃縮得到粗品 1-(羥甲基)-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(127 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 226.1。

【0925】 步驟七：1-(羥甲基)-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(127 mg, 0.564 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中，向反應液依次加入咪唑(192 mg, 2.819 mmol)和叔丁基二甲基氯矽烷 (110 mg, 0.733 mmol)，反應混合物室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應完

全，向反應液加入二氯甲烷(30 mL)稀釋，用水(10 mLX2)和飽和食鹽水(15 mL)洗，有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上(乙酸乙酯：石油醚= 0~ 4 %)純化得到 1-(((叔丁基二甲基矽基)氧基)甲基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(20 mg, 收率: 10 %)。ES-API: $[M+1]^+$= 340.3。

【0926】 步驟八：氮氣保護下，1-(((叔丁基二甲基矽基)氧基)甲基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(20 mg, 0.059 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，混合物置於冰水浴中。將四氫鋁鋰 (0.2 mL, 0.20 mmol, 1 M 四氫呋喃溶液) 緩慢滴加到上述溶液中，然後在此溫度下攪拌 0.5 小時後。LCMS 檢測反應完全，反應液加入十水硫酸鈉 (2.0 eq) 淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾除去不溶物，濾液減壓濃縮得到粗品(1-(((叔丁基二甲基矽氧基)甲基)-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(17.5 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 298.2。

【0927】 步驟九：將(1-(((叔丁基二甲基矽氧基)甲基)-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(17 mg, 0.058 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(2.3 mg, 0.058 mmol)，冰水浴下反應 10 分鐘，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-12-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(25 mg, 0.029 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0 ℃反應 30 分鐘然後加熱至 35

℃攪拌 2 小時 ，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (10 mLX2)，飽和食鹽水(10 mLX 3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-12-((1-(((叔丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(86 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 1021.4。

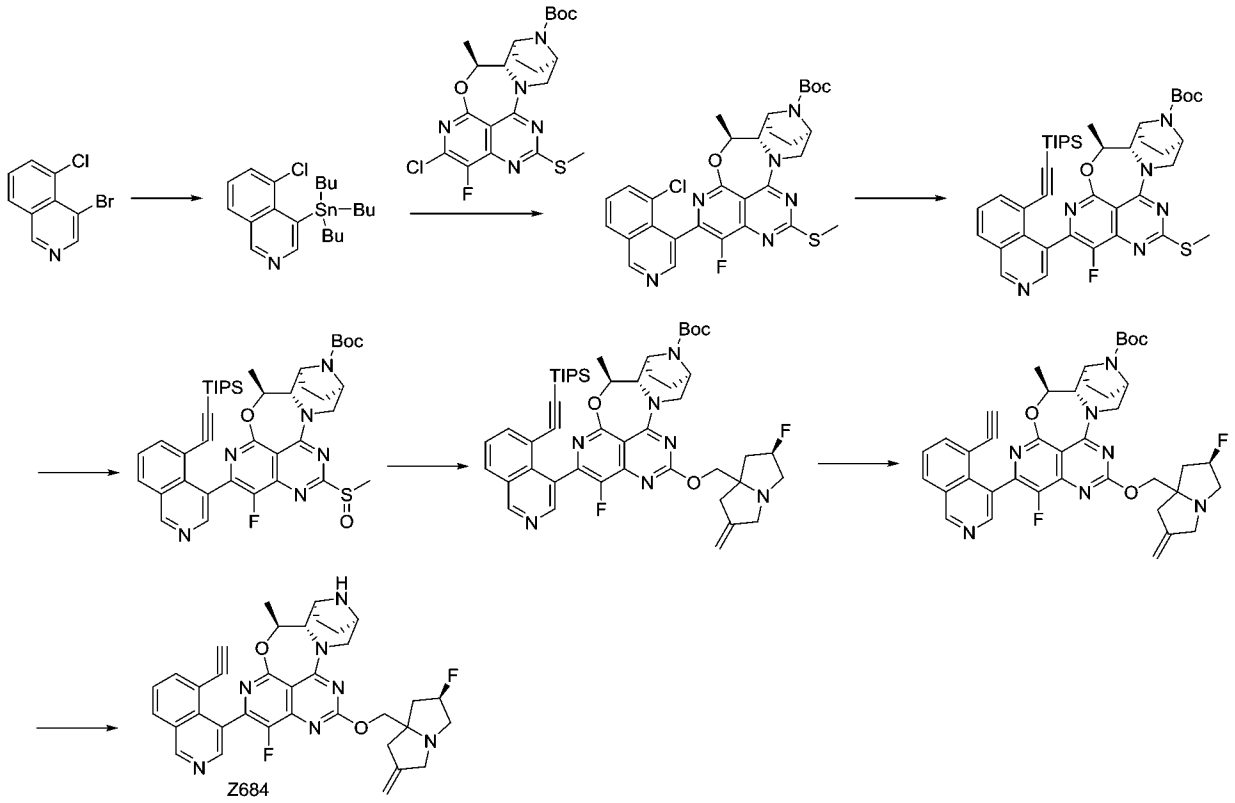
【0928】 步驟十：將氟化銫(128 mg, 0.842 mmol)加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-12-((1-(((叔丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(86 mg, 0.084 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，反應混合物室溫攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(15 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-12-((1-(((叔丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(72 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 865.3。

【0929】 步驟十一：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)

緩慢加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-12-((1-(((叔丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(72 mg, 0.083 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-40-60-13 min)純化得到類白色固體(7a-((((5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-12-基)氧基)甲基)-6-亞甲基六氫-1H-吡咯嗪-1-基)甲醇 ((7a-((((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-12-yl)oxy)methyl)-6-methylenehexahydro-1H-pyrrolizin-1-yl)methanol) (Z683, 6.73 mg, 三步收率: 18 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 651.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11-8.06 (m, 2 H), 7.66-7.54 (m, 2 H), 7.46-7.39 (m, 1 H), 5.39-5.35 (m, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 4.57-4.52 (m, 1 H), 4.33-4.07 (m, 4 H), 3.78-3.60 (m, 4 H), 3.47-3.35 (m, 2 H), 3.21-3.12 (m, 2 H), 2.69-2.65 (m, 1 H), 2.53-2.48 (m, 2 H), 2.05-2.03 (m, 1 H), 1.93-1.78 (m, 4 H), 1.57 (t, J= 8.5 Hz, 3 H), 1.18-1.16 (m, 3 H), 1.00-0.98 (m, 1 H).

【0930】 實施例 75 合成(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(5-乙炔基異喹啉-4-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧

基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z684)



【0931】 步驟一：氮氣保護下，到 4-溴-5-氯異喹啉(900 mg, 3.7 mmol)，六丁基二錫(4.3 g, 7.4 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈀(340 mg, 0.37 mmol)、三環己基膦(208 mg, 0.02 mmol)和無水氯化鋰(787 mg, 18.6 mmol)溶解於二氧六環(5 mL)中，反應混合物加熱至 110 ℃攪拌 16 小時。LCMS 檢測反應完全，濃縮反應液，粗品經自動快速色譜法在矽膠上純化(石油醚：乙酸乙酯=30:1)得到 5-氯-4-(三丁基甲錫烷基)異喹啉(800 mg, 收率：47.6 %)。ES-API: $[M+H]^+$=454.1。

【0932】 步驟二：氮氣保護下，叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五

氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(290 mg, 0.6 mmol)，5-氯-4-(三丁基甲錫烷基)異喹啉(681 mg, 1.5 mmol)，1,1-二(二苯膦基)二茂鐵二氯化鈀(44 mg, 0.06 mmol)、1,1'-聯萘-2,2'-雙二苯膦(75 mg, 0.12 mmol)和碘化亞銅(34 mg, 0.18 mmol)溶解於甲苯(10 mL)中，反應混合物加熱至 90 ℃攪拌 16 小時。LCMS 檢測反應完全，濃縮反應液，粗品經自動快速色譜法在矽膠上純化(石油醚：乙酸乙酯=20:1)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(5-氯異喹啉-4-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(240 mg, 收率: 65 %)。ES-API: $[M+H]^+$=609.1。

【0933】 步驟三：氮氣保護下，叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(5-氯異喹啉-4-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(190 mg, 0.3 mmol)，三異丙基矽基乙炔(284 mg, 1.56 mmol)，碳酸銫(203 mg, 0.6 mmol)、2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基聯苯(89 mg, 0.19 mmol)和雙(乙腈)氯化鈀(II)(16 mg, 0.06 mmol)溶解於乙腈(10 mL)中，反應混合物加熱至 85 ℃攪拌 16 小時。LCMS 檢測反應完全，濃縮反應液，粗品經自動快速色譜法在矽膠上純化(二氯甲烷：甲醇=20:1)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-2-(5-(三異丙基矽基)乙炔基)異喹啉-4-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(130 mg, 收率: 55 %)。ES-API: $[M+H]^+$=755.2。

【0934】 步驟四：叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-2-(5-(三異丙基矽基)乙炔基)異喹啉-4-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(130 mg, 0.17 mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(36 mg, 0.21mmol)，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和亞硫酸鈉溶液(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-2-(5-((三異丙基矽基)乙炔基)異喹啉-4-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(132.7 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$=771.2。

【0935】 步驟五：將((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(59 mg, 0.34 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(27 mg, 0.69 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-2-(5-(三異丙基矽基)乙炔基)異喹啉-4-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(132.7 mg, 0.17 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於室溫反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品，粗品用自動快速色譜法在矽膠上純化(二氯甲烷：甲醇=20:1)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S,

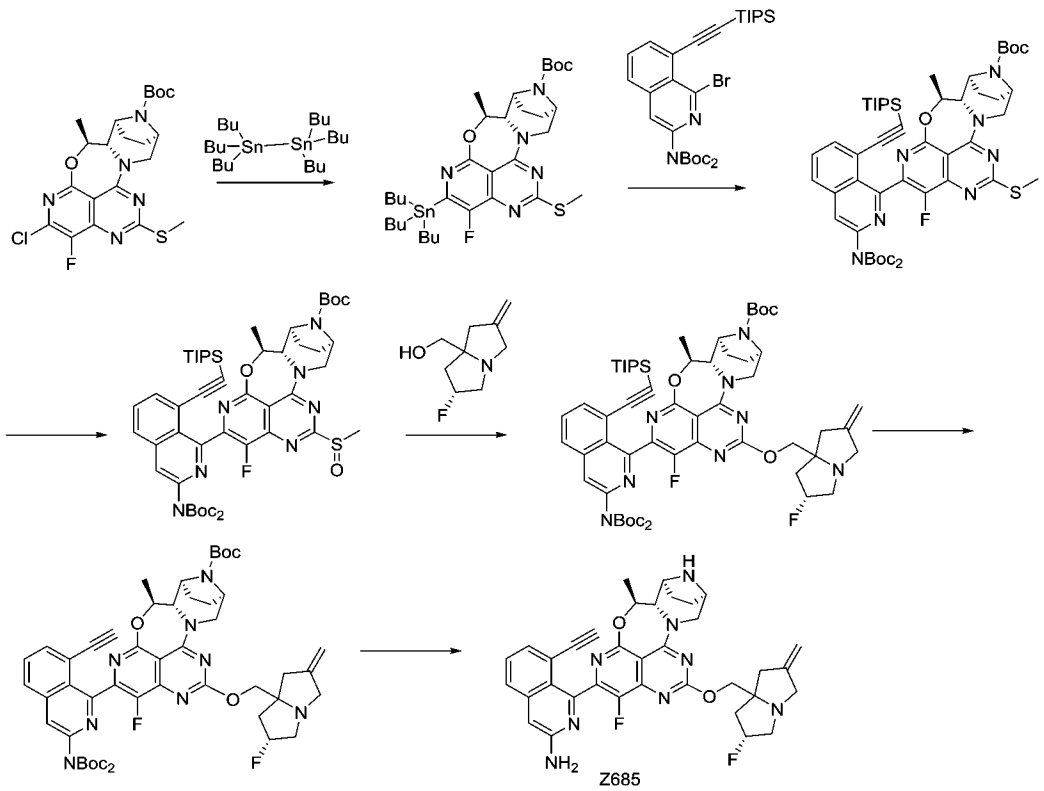
9R)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-2-(5-(三異丙基矽基)乙炔基)異喹啉-4-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(40 mg, 收率: 26.6%)。ES-API: $[M+H]^+$=878.2。

【0936】 步驟六：將氟化銫(69 mg, 0.46 mmol)加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-2-(5-(三異丙基矽基)乙炔基)異喹啉-4-基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(40 mg, 0.046 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(5-乙炔基異喹啉-4-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(32 mg, 收率: 97 %)。ES-API: $[M+H]^+$=722.2。

【0937】 步驟七：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(5-乙炔基異喹啉-4-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(32 mg, 0.044 mmol)的乙腈(2 mL)溶液

中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(5-乙炔基異喹啉-4-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯 ((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-ethynylisoquinolin-4-yl)-1-fluoro-12-(((2R)-2-fluoro-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z684, 2 mg, 收率: 7 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 622.2。

【0938】 實施例 76 合成 8-乙炔基-1-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)異喹啉-3-胺 (Z685)



【0939】 步驟一：向圓底燒瓶中加入叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(500 mg, 1.037 mmol)，六正丁基二錫(1.046 mL, 2.074 mmol)，三(二苄叉丙酮)二鈀 (95.00 mg, 0.104 mmol)，三環己基膦 (58.19 mg, 0.207 mmol)，氯化鋰(220 mg, 5.19 mmol) 和 1,4-二氧六環(15 mL)。反應在氮氣保護下，110 度油浴中攪拌 18 小時。反應液濃縮後，殘留物通過快速矽膠柱(0-15%乙酸乙酯/石油醚)純化得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-2-(三丁基錫)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(370mg, 收率 48%)。ES-API:$[M+Na]^+$=738.1。

【0940】 步驟二：向圓底燒瓶中加入叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟

-5-甲基-12-(甲硫基)-2-(三丁基錫)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(146 mg, 0.20 mmol)，(1-溴-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)異喹啉-3-基)氨基甲酸二叔丁酯 (80 mg, 0.13 mmol),碘化亞銅(25 mg, 0.13 mmol)，四三苯基膦鈀(23 mg, 0.02 mmol) ，無水氯化鋰 (22 mg, 0.53 mmol) 的 N,N-二甲基乙醯胺(4 mL)。反應在氮氣保護下，130 度油浴中攪拌 4 小時。向反應液加入水(30 mL)。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮。殘餘物通過快速矽膠柱(0-30%乙酸乙酯/石油醚)純化得到(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)異喹啉-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸二叔丁酯(25 mg, 收率 21%)。ES-API:$[M+Na]^+$=870.3。

【0941】 步驟三：向圓底燒瓶中加入 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)異喹啉-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸二叔丁酯 (25 mg, 0.029 mmol)和二氯甲烷(3 mL)。冷至 0 度，向反應液中加入間氯過氧苯甲酸(10 mg, 0.057 mmol)。反應在室溫下攪拌 1 小時。向反應液加入水(30 mL)。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到化合物 5 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)

乙炔基)異喹啉-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸二叔丁酯(25 mg, 粗品)。ES-API:$[M+Na]^+$=886.3。

【0942】 步驟四：向圓底燒瓶中加入60%鈉氫(4 mg, 0.14 mmol)和四氫呋喃(3 mL)。將之冷至0度，向上述反應液中加入((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(14 mg, 0.085 mmol)的無水四氫呋喃(1 mL)溶液。室溫下反應10分鐘。反應液冷至零度，將化(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)異喹啉-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸二叔丁酯(25 mg, 粗品)加到反應液中，於零度下反應0.5小時。向反應液加入水(30 mL)。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮。殘餘物通過快速矽膠柱(0-3%甲醇/二氯甲烷)純化得到(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)異喹啉-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸二叔丁酯(15 mg, 收率53%)。ES-API: $[M+H]^+$=993.3。

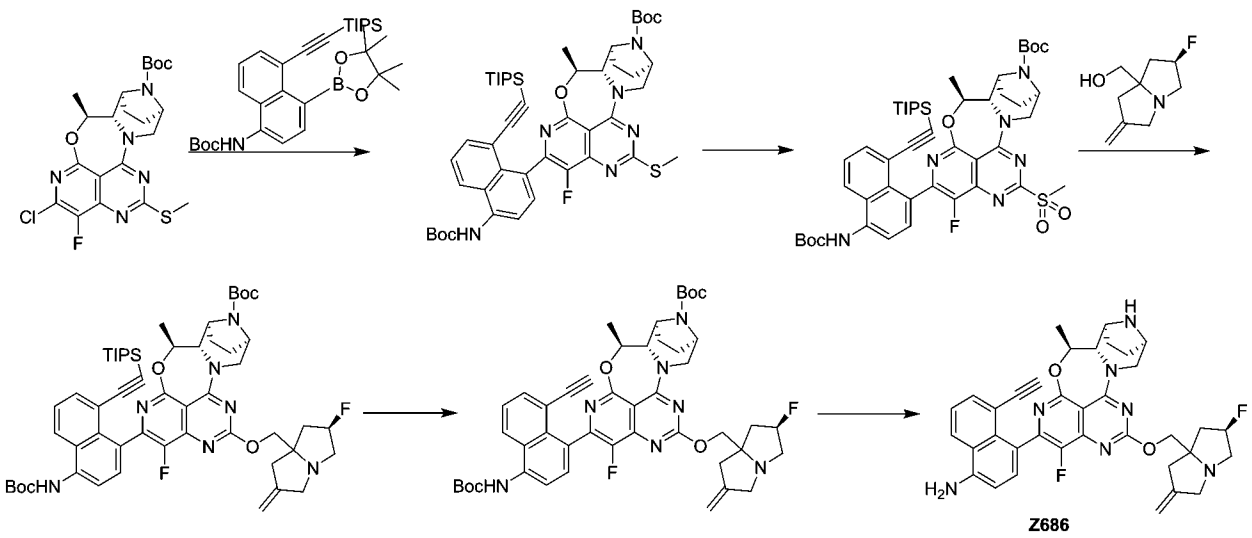
【0943】 步驟五：將氟化銫(23 mg, 0.15 mmol)加入到(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)

乙炔基)異喹啉-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸二叔丁酯(15 mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中。反應混合物在室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，向反應液中加入乙酸乙酯(30 mL)稀釋，用水(30 mL)，飽和食鹽水(30 mLX2)洗。有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基異喹啉-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11, 13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸二叔丁酯(12 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 837.1。

【0944】 步驟六：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(0.5 mL)緩慢加入 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基異喹啉-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸二叔丁酯(10 mg, 粗品)的乙腈(1 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾。粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)純化得到 8-乙炔基-1-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)異喹啉-3-胺(8-ethynyl-1-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R)-2-

fluoro-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)isoquinolin-3-amine) (Z685, 0.67 mg, 收率 8%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 637.2。

【0945】 實施例 77 合成 5-乙炔基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚-2-基)萘-1-胺(Z686)



【0946】 步驟一：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (120 mg, 0.249 mmol)，(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-5-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(164.22 mg, 0.299 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)和水(1 mL)中。向上述溶液中加入甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (18.13 mg, 0.025 mmol)和磷酸鉀(158.55 mg, 0.747 mmol)，加入完畢後，反應在 65 ℃條件下

攪拌 5 個小時。反應完畢後，向反應液中加入水(15 mL)並用乙酸乙酯(15 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，得到粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(130 mg, 0.150 mmol, 收率 60.07%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 869.3。

【0947】 步驟二：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(130 mg, 0.150 mmol)溶於二氯甲烷(5 mL)。室溫條件下，向上述溶液中加入間氯過氧苯甲酸(純度 85%, 91.10 mg, 0.449 mmol)。加入完畢後，反應在室溫條件下攪拌 1 小時。向反應液中加入飽和硫代硫酸鈉溶液(5 mL)，並用二氯甲烷(10 mLX3)萃取。有機相合併後先後用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)和飽和氯化鈉(20 mL)洗。有機相經乾燥濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(120 mg, 0.133 mmol, 收率 89.03%)。淺黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 901.0。

【0948】 步驟三：將((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)-甲醇(26.60 mg, 0.155 mmol)溶於四氫呋喃(3 mL)中並冷卻至 0℃。氮氣氛圍下，向上述溶液中加入氫化鈉(60%, 12.43 mg, 0.311 mmol)並攪拌 30 分鐘。而後，向上述溶液中緩慢加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(70 mg, 0.078 mmol)並在 0℃條件下攪拌 2 個小時。向反應液中加入水(5 mL)淬滅反應並用乙酸乙酯(20 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mLX3)洗後，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮得到粗品。粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-70%)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(30 mg, 0.030 mmol, 收率 38.92%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=992.1。

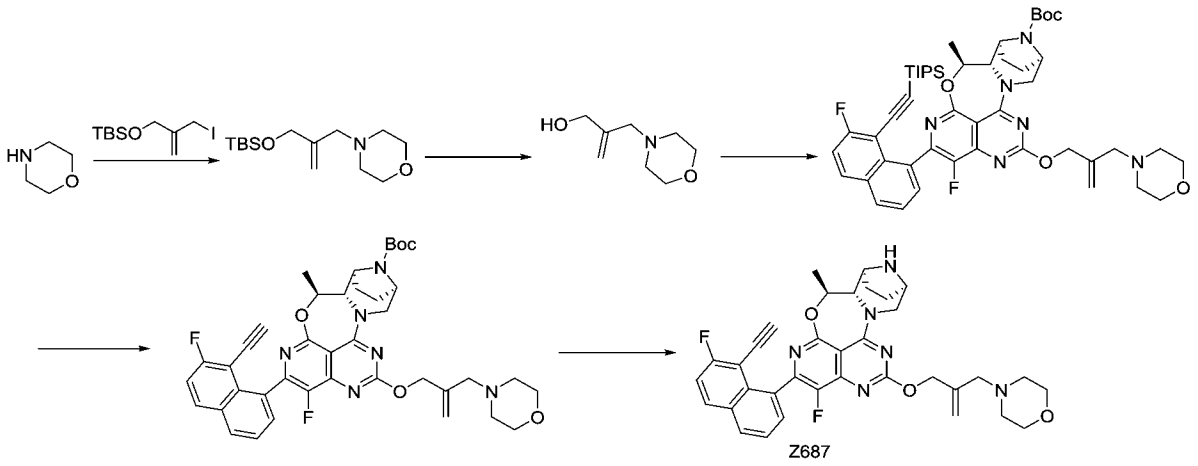
【0949】 步驟四：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(30 mg, 0.030 mmol)，氟化銫(45.92 mg, 0.302 mmol)和*N*,*n*-二甲基甲醯胺(2 mL)的混合溶液在室溫條件下攪拌 2 個小時。

向反應液中加入水(10 mL)並用乙酸乙酯(15 mL X2)萃取。有機相用飽和食鹽水(15 mLX3)洗後，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(18 mg, 0.022 mmol, 收率71.22%)，黃色油狀液體。ES-API: $[M+H]^+$=835.1。

【0950】 步驟五：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(15 mg, 0.018 mmol)溶於乙腈(2 mL)，並冷卻至 0℃。向上述溶液中加入氯化氫的二氧六環溶液(4 M, 1 mL)，反應在 0 ℃條件下攪拌 2 個小時。反應液濃縮後重新用二氯甲烷(3 mL)溶解並用氨的甲醇溶液(7 M)鹼化至鹼性(pH 值為 8)。所得溶液濃縮後，粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到 5-乙炔基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚-2-基)萘-1-胺(5-ethynyl-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R)-2-fluoro-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-1-amine)

(Z686, 2.5 mg, 0.004 mmol, 收率 20.82%)，棕色固體。ES-API: $[M+H]^+$=636.2。

【0951】 實施例 78 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((2-(嗎啉代甲基)烯丙基)氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z687)



【0952】 步驟一：在室溫下，向嗎啡啉(1.0 g, 11.478 mmol)的乙腈(50.0 mL)溶液中依次加入叔丁基((2-(碘甲基)烯丙基)氧基)二甲基矽烷(3.58 g, 11.478 mmol)和碳酸鉀(4.0 g, 28.94 mmol)，室溫下攪拌 3 小時。反應完畢後，向反應液中加入飽和氯化銨(30 mL)溶液，加入乙酸乙酯(200 mL)飽和食鹽水(50 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經矽膠柱層析[石油醚：乙酸乙酯=100：0~50：50，(v/v)]純化得 4-(2-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)烯丙基)嗎啉(2.67 g, 收率 85.8%)。ES-API: $[M+H]^+$=272.2。

【0953】 步驟二：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(4.0 mL, 4 M, 16.0 mmol)緩慢加入到 4-(2-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)

甲基)烯丙基)嗎啉(700 mg, 2.578 mmol)的乙腈(10.0 mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物加入到甲醇(50 mL)中，再加入碳酸氫鈉(2.0 g)，室溫攪拌 1 小時。過濾，濾液減壓旋乾溶劑得到產物 2-(嗎啉甲基)丙-2-烯-1-醇(0.4 g，收率 98%)。ES-API: $[M+H]^+$=158.2。

【0954】 步驟三：將 2-(嗎啉甲基) 丙-2-烯-1-醇(18 0mg, 1.145 mmol)溶解於無水四氫呋喃(10 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(90.8 mg, 2.27 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS 6S 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲基壬萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(137.7 mg, 0.175 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 25℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (15 mLX2)，飽和食鹽水(50 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經矽膠柱層析(二氯甲烷：甲醇=15:1)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基) 萘-1-基)-5-甲基-12-((2-(嗎啉代甲基)烯丙基)氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(400 mg，粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 881.2。

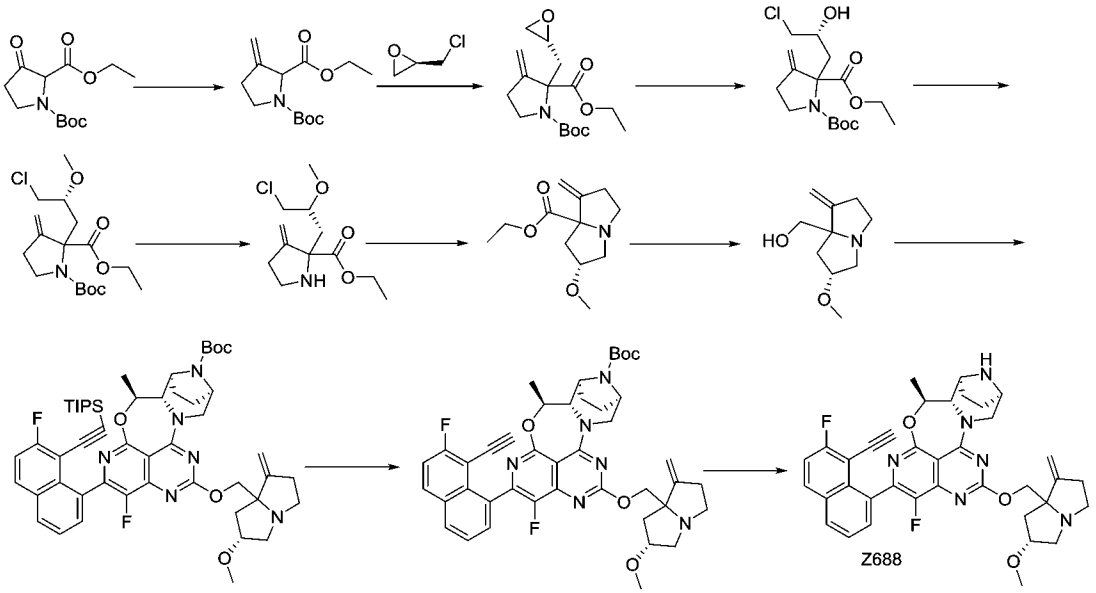
【0955】 步驟四：將氟化銫(600.0 mg, 3.947 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基) 萘-1-基)-5-甲基-12-((2-(嗎啉代甲基)烯丙基)氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-

5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲萘酚[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(154.0 mg, 0.175 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(10.0 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(60 mL)稀釋，用水(30 mLX2)，飽和食鹽水(50 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((2-(嗎啉代甲基)烯丙基)氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(180 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 725.2。

【0956】 步驟五：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(2.0 mL, 4 M, 8.0 mmol)緩慢加入到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((2-(嗎啉代甲基)烯丙基)氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(127 mg, 0.175 mmol)的乙腈(10.0 mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((2-(嗎啉代甲基)烯丙基)氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-((2-(morpholinomethyl)allyl)oxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene)(Z687, 60 mg, 收率: 54.88 %)。

ES-API: $[M+H]^+$= 625.2。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10-8.05 (m, 2H), 7.66 -7.55 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 5.39-5.31 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.06 -4.97(m, 2H), 4.56-4.49 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.79 -3.48 (m, 7H), 3.31-3.30(m, 2H), 3.20-3.10(m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.08-2.04(m, 1H), 1.86-1.76(m, 3H), 1.59-1.55(m, 3H)。

【0957】 實施例 79 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-萘-1-基)-1-氟-12-((6R)-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z688)



【0958】 步驟一：甲基三苯基溴化膦(22.6g, 63.3 mmol)加入四氫呋喃(200 mL)中，冷卻至 0℃。在氮氣氛圍下，0℃條件下，向上述混合物中加入叔丁醇鉀四氫呋喃溶液(63 mL, 63 mmol, 1M)，加入完畢後，反應升至室溫攪拌 1 小時。1-(叔丁基)2-乙基 3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸酯(6.5 g, 25.3 mmol)溶於四氫呋喃(20 mL)中，在氮氣氛圍下，緩慢滴入上述反應液中。滴加完畢後，在室溫下繼續攪

拌 3 小時。向反應液中加入飽和氯化銨(60 mL)，乙酸乙酯(200 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(400 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0%-8%)純化得到 1-(叔丁基)2-乙基 3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(2.8 g, 10.9 mmol, 收率 43.4%)，無色透明液體。ES-API: $[M-55]^+$= 200.1。

【0959】 步驟二：-70℃下，向 1-(叔丁基)2-乙基 3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(2.8 g, 10.9 mmol)的乾燥四氫呋喃(20 mL)溶液中加入雙三甲基矽基胺基鋰(22 mL, 1M, 21.8 mmol)，該溫度下攪拌 1 小時，向上述反應液中加入(*R*)-2-(氯甲基)環氧乙烷(3.0 g, 32.7 mmol)，室溫攪拌過夜。反應完畢，向溶液中加入飽和氯化銨(30 mL)溶液，乙酸乙酯(200 mLX3)萃取。飽和食鹽水(200 mLX3)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱[二氯甲烷:甲醇=100:0~90:10, (v/v)]純化得到目標化合物 1-(叔丁基)-2-乙基 3-亞甲基-2-(((R)-環氧乙烷-2-基)甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(2.4g, 7.72mmol, 收率 70.8%)。ES-API: $[M-55]^+$=256.1。

【0960】 步驟三：室溫下，向 1-(叔丁基)-2-乙基 3-亞甲基-2-(((R)-環氧乙烷-2-基)甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(2.4g, 7.72mmol)的乾燥乙腈(30 mL)溶液中加入醋酸(3 mL)和氯化鋰(3.2 g, 77.2 mmol)，該溫度下攪拌 12 小時。反應完畢，想溶液中加入飽和氯化銨(20 mL)，用乙酸乙酯(30 mLX2)萃取，有機相合併、無水硫酸鈉乾燥、過濾，濾液減壓旋乾溶劑得到粗品目標化合物 1-(叔丁基)2-乙基 2-((R)-3-氯-2-羥丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.8 g, 5.17

mmol, 收率 67.0%)。ES-API: $[M-99]^+$=248.1。

【0961】 步驟四：將 1-(叔丁基)2-乙基 2-((R)-3-氯-2-羥丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(420 mg, 1.21 mmol)溶於二氯甲烷(10mL)，依次加入 1,8-雙二甲氨基萘(906 mg, 4.23 mmol)和三甲基氧鎓四氟硼(572 mg, 3.86 mmol)，室溫攪拌 16 小時。反應完畢後，反應液加入二氯甲烷(30 mLx2)稀釋，用水(10 mLX 2)和飽和食鹽水(50 mLX 3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，得到的粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0%-30%)純化得到 1-(叔丁基)2-乙基 2-((R)-3-氯-2-甲氧基丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(278 mg, 0.77 mmol, 收率 63.6%)。ES-API: $[M-99]^+$= 262.1。

【0962】 步驟五：向 1-(叔丁基)2-乙基 2-((R)-3-氯-2-甲氧基丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(278 mg, 0.77 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入鹽酸二氧六環溶液(5 mL, 4M, 20 mmol)，室溫攪拌反應 4 小時，反應完畢，減壓旋乾溶劑得到 2-((R)-3-氯-2-甲氧基丙基)-3-亞甲基吡咯烷-2-甲酸乙酯(156 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=262.1。

【0963】 步驟六：向 2-((R)-3-氯-2-甲氧基丙基)-3-亞甲基吡咯烷-2-甲酸乙酯(156 mg, 0.60 mmol) 的乙腈(5 mL)溶液中加入碳酸氫鈉(504 mg, 6.00 mmol)，70℃下反應 4 小時。反應完畢後，冷卻到室溫，過濾，濾液減壓旋乾溶劑，得到的粗品用快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0%-10%)純化得到(6R)-6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(96 mg, 0.43mmol, 以上兩步收率 55.4%)。

ES-API: $[M+H]^+$=226.1。

【0964】 步驟七：(6R)-6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(96 mg, 0.43 mmol)溶於四氫呋喃(3 mL)中，冷卻至 0℃。在氮氣氛圍下，向上述溶液中緩慢滴入四氫鋰鋁溶液(2 mL, 2.00 mmol, 1M 四氫呋喃溶液)，在 0℃下攪拌 2 小時。反應完畢後，緩慢加入十水合硫酸鈉(1.3 g, 4.00 mmol)，攪拌 0.5 小時後，加入硫酸鈉乾燥過濾。濾液濃縮，得到((6R)-6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(73 mg, 0.40 mmol, 收率 92.8%)，無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$=184.1。

【0965】 步驟八：將((6R)-6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(73 mg, 0.40 mmol)溶解於無水四氫呋喃(4 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(48 mg, 1.20 mmol)，冰浴下反應 20 分鐘，將(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(157 mg, 0.20 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，常溫攪拌 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(10mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (5 mLX 2)，飽和食鹽水(10 mLX 3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經自動快速色譜法[(二氯甲烷：甲醇=0%-6%)流動相]在矽膠上純化得到(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((6R)-6-甲氧基-1-亞甲基四氫)-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-

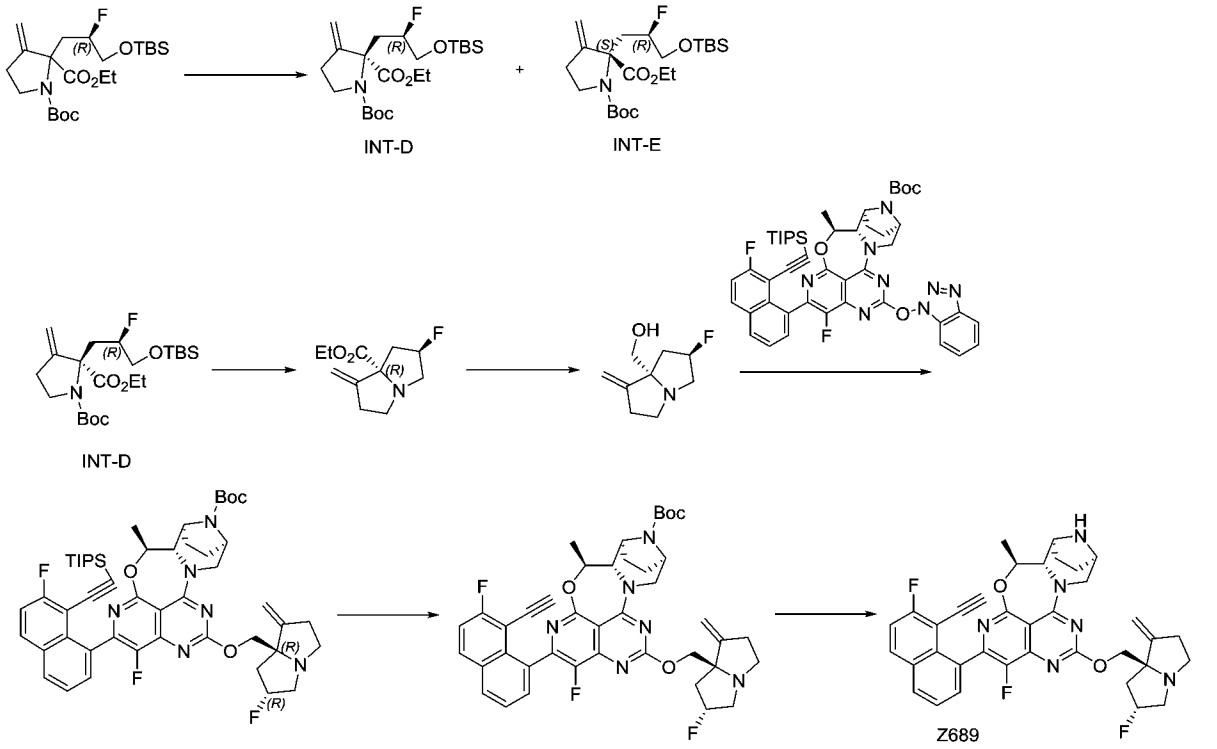
5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸叔丁酯(65 mg, 0.07 mmol, 收率 35.9%)。ES-API: $[M+H]^+$= 907.1。

【0966】 步驟九：將氟化銫(106 mg, 0.70 mmol)加入到(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((6R)-6-甲氧基-1-亞甲基四氫)-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸叔丁酯(65 mg, 0.07 mmol)的N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(10mL)稀釋，用水(10 mLX2)，飽和食鹽水(10 mLX 3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((6R)-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(42 mg, 0.06 mmol, 收率 80%)。ES-API: $[M+H]^+$= 751.1。

【0967】 步驟十：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3.0 mL)緩慢加入到(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((6R)-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(42 mg, 0.06 mmol)的乙腈(2.0 mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 5 小時。LCMS 檢測反應完全，反

應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((6R)-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯 ((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((6R)-6-methoxy-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z688, 22 mg, 0.03 mmol, 收率：56.4%)。ES-API: $[M+H]^+$= 651.2。

【0968】 實施例 80 合成(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z689)和(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯 (Z690)



【0969】 步驟一：1-(叔丁基)2-乙基 2-((R)-3-(叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二甲酸酯混合物(1.5 g)經手性拆分(分離柱：CHIRALPAK IG 250mm*4.6mm*5um；流動相: 異丙醇 : 正己烷=5:95；流速:1 mL/min；柱溫: 30℃)得到兩個非對映異構體。其中一個異構體化合物任意指定為 1-(叔丁基)2-乙基(R)-2-((R)-3-(叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(INT-D, 720mg, 峰 1, 保留時間=3.68 min)，ES-API:$[M+Na]^+$=468.3。另一個異構體化合物任意指定為 1-(叔丁基)2-乙基 (S)-2-((R)-3-(叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(INT-E, 330 mg, 峰 2, 保留時間=4.44 min)，ES-API:$[M+Na]^+$=468.3。

【0970】 步驟二：向 1-(叔丁基)2-乙基(R)-2-((R)-3-(叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(INT-D, 700

mg, 1.57 mmol)中加入氯化亞碸(10 mL, 137.86 mmol)。反應在 45 度下攪拌 24 小時。向反應液中加入氯化亞碸(10 mL, 137.86 mmol)。反應在 65 度下攪拌 2 天。將反應液濃縮。向殘餘物中加入二氯甲烷(5 mL)，冷至 0 度。向其中加入三乙胺(0.22 mL, 1.57 mmol)。反應在室溫下攪拌 30 分鐘。用水(50 mL)淬滅反應。並用二氯甲烷(30 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物通過快速矽膠柱(0-60%乙酸乙酯/石油醚)純化得到乙基(6R,7aR)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸鹽(200 mg, 收率 58%)。ES-API:$[M+H]^+$=214.2。

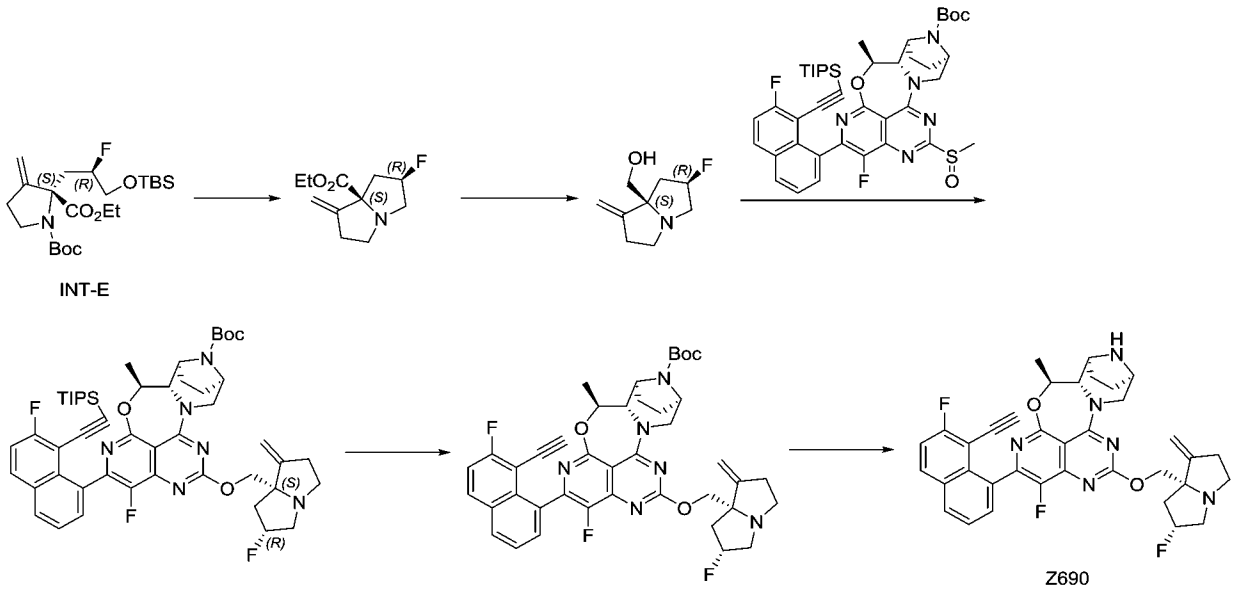
【0971】 步驟三：向乙基(6R,7aR)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸鹽(200 mg, 0.94 mmol)的四氫呋喃(6 mL)溶液中滴加四氫鋁鋰/四氫呋喃溶液(1.8 mL, 1.8 mmol)，在 0℃下攪拌 1 小時。依次用 3 滴水和 15%氫氧化鈉水溶液(0.1 mL)淬滅。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，並通過矽藻土過濾。將濾液濃縮得到粗品((6R,7aR)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(120 mg, 收率 74%)，黃色油。ES-API: $[M+H]^+$=172.1。

【0972】 步驟四：向圓底燒瓶中加入鈉氫(71 mg, 1.77 mmol)和四氫呋喃(10 mL)。將之冷至 0 度，向上述反應液中加入((6R,7aR)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(91 mg, 0.53 mmol)的無水四氫呋喃(1 mL)溶液。室溫下反應 10 分鐘。反應液冷至零度，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-12-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,

6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(380 mg, 0.44 mmol)加到反應液中，於室溫下反應 1 小時。向反應液加入水(30 mL)。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-(((6R,7aR)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(375 mg, 收率 94%)。ES-API: $[M+H]^+$=895.3。

【0973】 步驟五：將氟化銫(1 g, 6.58 mmol)加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-(((6R,7aR)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(490 mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中。反應混合物在室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，向反應液中加入乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(30 mL)，飽和食鹽水(30 mLX2)洗。有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮。殘餘物通過快速矽膠柱(0-5%甲醇 /二氯甲烷)純化得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((6R,7aR)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(300 mg, 收率 74%)。ES-API: $[M+H]^+$= 739.2。

【0974】 步驟六：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(6mL)緩慢加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((6R,7aR)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a，6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(300 mg, 粗品)的乙腈(3 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物溶於飽和碳酸氫鈉水溶液和二氯甲烷中。用二氯甲烷/甲醇(10∶1, 50mL)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((6R,7aR)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((6R,7aR)-6-fluoro-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene)(Z689, 230mg, 收率 88%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 639.2。^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD): 8.10-8.05(m, 2H), 7.80-7.38 (m, 3H), 5.43-5.20 (m, 3H), 4.60-4.40(m, 3H), 4.20-3.80(m, 2H), 3.68-3.50 (m, 4H), 3.20-3.14(m, 1H), 2.83-2.71(m, 1H), 2.27-1.95(m, 3H), 1.90-1.77(m, 6H), 1.58-1.55 (m, 3H), 0.90-0.85(m, 1H).



【0975】 步驟一：向 1-(叔丁基)2-乙基(S)-2-((R)-3-(叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(INT-E, 330 mg, 0.74 mmol)中加入氯化亞碸(10 mL, 137.86 mmol)。反應在 45 度下攪拌 24 小時。向反應液中加入氯化亞碸(10 mL, 137.86 mmol)。反應在 65 度下攪拌 2 天。將反應液濃縮。向殘餘物中加入二氯甲烷(5 mL)，冷至 0 度。用水(50 mL)淬滅反應。並用二氯甲烷(30 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物通過快速矽膠柱(0-60%乙酸乙酯/石油醚)純化得到乙基(6R,7aS)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸鹽(75 mg, 收率 47%)。ES-API:$[M+H]^+$=214.2。

【0976】 步驟二：向乙基(6R,7aS)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸鹽(75 mg, 0.37 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液中滴加四氫鋁鋰/四氫呋喃溶液(0.75 mL, 0.75 mmol)，在 0℃下攪拌 1 小時。依次用 3 滴水和 15%氫氧化鈉水溶液(0.1 mL)淬滅。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，並通過矽藻土過濾。將濾液濃縮得到粗品

((6R,7aS)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(45 mg, 收率 69%)，黃色油。ES-API: $[M+H]^+$=172.1。

【0977】 步驟三：向圓底燒瓶中加入 60%鈉氫(16 mg, 0.41 mmol)和四氫呋喃(6 mL)。將之冷至 0 度，向上述反應液中加入((6R,7aS)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(26 mg, 0.15 mmol)的無水四氫呋喃(1 mL)溶液。室溫下反應 10 分鐘。反應液冷至零度，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a, 11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(80 mg, 0.1 mmol)加到反應液中，於室溫下反應 1 小時。向反應液加入水(30 mL)。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-(((6R,7aS)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(90 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=895.3。

【0978】 步驟四：將氟化銫(300 mg, 1.97 mmol)加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-(((6R,7aS)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基甲氧基)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(90 mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中。反應混合物在室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，

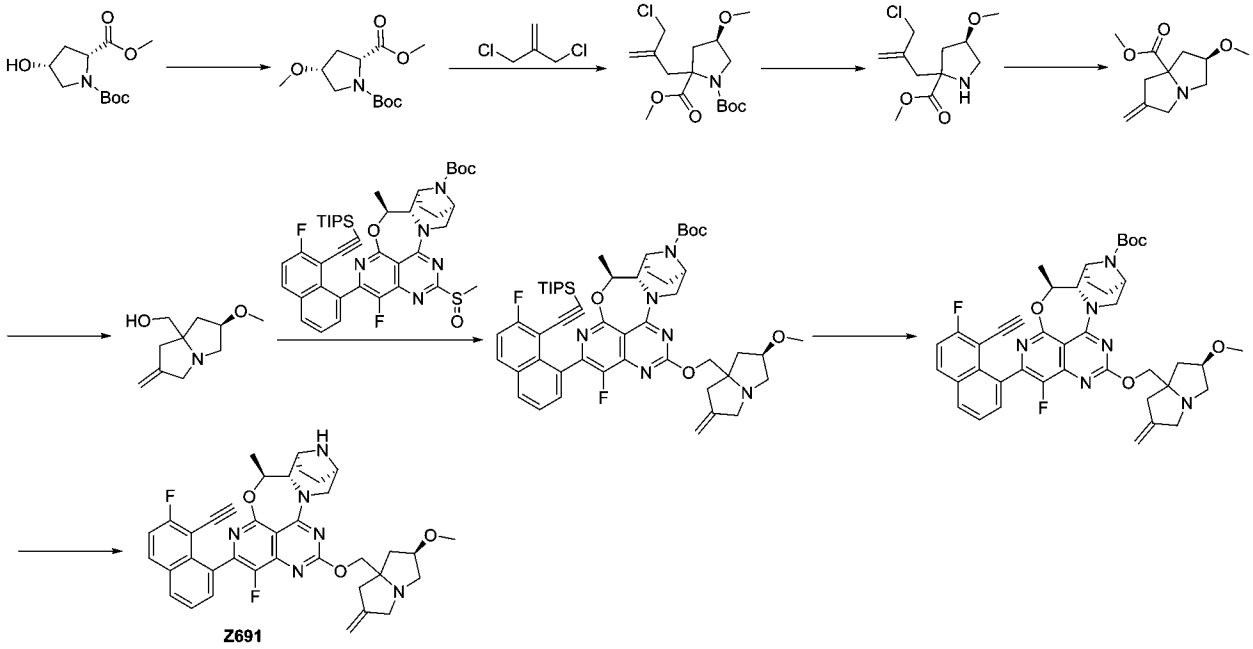
向反應液中加入乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(30 mL)，飽和食鹽水(30 mLX2)洗。有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮。殘餘物通過快速矽膠柱(0-5%甲醇 /二氯甲烷)純化得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((6R,7aS)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(70 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 739.2。

【0979】 步驟五：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((6R,7aS)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(70 mg, 粗品)的乙腈(3 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物以製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)純化得到(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((6R,7aS)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯

((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((6R,7aS)-6-fluoro-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene)(Z690, 10mg, 收率 16%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$=

639.2。^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD): 8.10-8.05(m, 2H), 7.80-7.38 (m, 3H), 5.43-5.21 (m, 3H), 4.52-4.32 (m, 3H), 4.20-3.94 (m, 2H), 3.68-3.50 (m, 4H), 3.32-3.19(m, 3H), 2.27-2.05 (m, 3H), 1.90-1.80(m, 6H), 1.58-1.55 (m, 3H).

【0980】 實施例 81 合成(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z691)



【0981】 步驟一：甲基(2R, 4R)-4-羥基-1-{(2-甲基丙-2-基)氧基]羰基}四氫吡咯-2-羧酸酯(3 g, 12.231 mmol)溶解於四氫呋喃(40 mL)中，冰水浴冷卻至 0 ºC, 向反應液分批加入鈉氫(465 mg, 11.619 mmol)，然後 0 ºC 攪拌 30 分鐘。碘甲烷(1.5 mL, 24.462 mmol)加入到上述溶液中，反應混合物緩慢升至室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應用飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅，用乙酸乙酯萃取 (15 mLX 3)，有機相用飽和食鹽水洗 (15 mLX 2)，經無水硫酸

鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上(乙酸乙酯：石油醚= 0~ 20 %)純化得到 1-(叔丁基)2-甲基(2R, 4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(1807 mg, 收率: 57 %)。ES-API: $[M-55]^+$= 204.1。

【0982】 步驟二：氮氣保護下，1-(叔丁基)2-甲基(2R, 4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(1 g, 3.857 mmol)溶解於 30 mL 無水四氫呋喃，混合物置於乾冰-丙酮浴中。將二異丙基氨基鋰 (3.9 mL, 7.713 mmol) 緩慢滴加到上述溶液中，然後在此溫度下攪拌 1 小時後，將 3-氯-2-氯甲基丙烯(2.410 g, 19.283mmol)的無水四氫呋喃(5 mL)溶液通過注射器緩慢加到上述溶液中，反應液在-78 ºC 繼續攪拌 1 小時，然後緩慢升至室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全，反應用飽和氯化銨溶液(30 mL)淬滅，用乙酸乙酯萃取 (20 mLX3)，有機相用飽和食鹽水洗 (15 mLX3)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上(乙酸乙酯：石油醚= 0~ 9.5 %)純化得到 1-(叔丁基)2-甲基(4R)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(943 mg, 收率: 70 %)。ES-API: $[M-55]^+$= 292.1。

【0983】 步驟三：室溫下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(10 mL)緩慢加入到 1-(叔丁基)2-甲基(4R)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(943 mg, 2.711 mmol)的乙腈(5 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾得到粗品甲基(4R)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-甲氧基吡咯烷-2-羧酸酯(671 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 248.2。

【0984】 步驟四：室溫下，將碳酸氫鈉(1.138 g, 13.545 mmol)和碘

化鉀(90 mg, 0.542 mmol)加入到甲基(4R)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-甲氧基吡咯烷-2-羧酸酯(671 mg, 2.709 mmol)的乙腈(15 mL)溶液中，反應混合物室溫攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應，過濾、乙腈洗不溶物，濾液減壓濃縮，殘留物經自動快速色譜法 (乙酸乙酯：石油醚= 0~ 45 %)在矽膠上純化得到粗品甲基(2R)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸鹽(613 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 212.2。

【0985】 步驟五：氮氣保護下，甲基(2R)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸鹽(211 mg, 0.999 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，混合物置於冰水浴中。將四氫鋁鋰 (2 mL, 1.998 mmol, 1 M 四氫呋喃溶液) 緩慢滴加到上述溶液中，然後在此溫度下攪拌 0.5 小時後。LCMS 檢測反應完全，反應液加入十水硫酸鈉 (2.0 eq) 淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾除去不溶物，濾液減壓濃縮得到粗品((2R)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(162 mg, 收率: 89 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 184.1。

【0986】 步驟六：將((2R)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(56 mg, 0.305 mmol)溶解於無水四氫呋喃(4 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(12 mg, 0.305 mmol)，冰水浴下反應 10 分鐘，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(80 mg, 0.102 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0

℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (10 mLX 2)，飽和食鹽水(10 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2R)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(110 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 907.3。

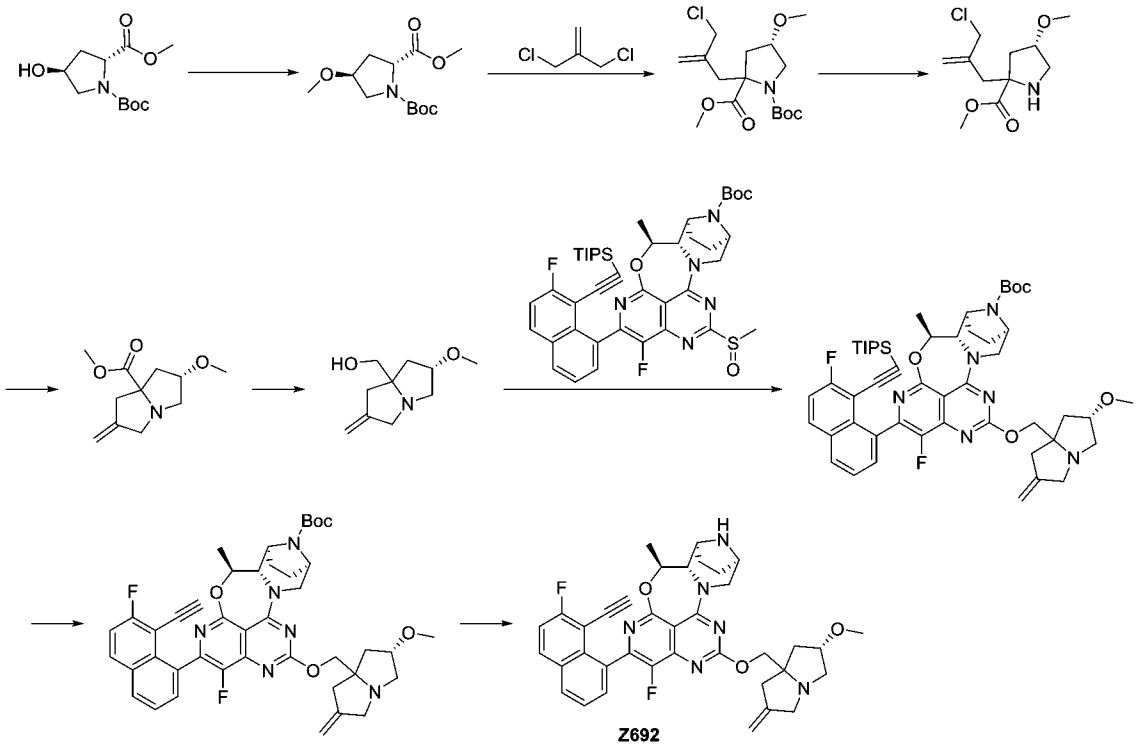
【0987】 步驟七：將氟化銫(184 mg, 1.213 mmol)加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2R)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(110 mg, 0.121 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(15 mL)稀釋，用水(15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2R)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(91 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 751.3。

【0988】 步驟八：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-

5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(91 mg, 0.121 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15 mL-45-55-13 min)純化得到類白色固體(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((2R)-2-methoxy-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene)(Z691, 18.51 mg, 三步收率: 28 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 651.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11-8.05 (m, 2 H), 7.66-7.54 (m, 2 H), 7.46-7.39 (m, 1 H), 5.39 (d, J= 16.0 Hz, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 4.56-4.52 (m, 1 H), 4.39 (t, J= 12.5 Hz, 1 H), 4.29-4.25 (dd, J1= 3.5 Hz, J2= 12.5 Hz, 1 H), 4.09-4.07 (m, 2 H), 3.79-3.49 (m, 4 H), 3.29-3.15 (m, 7 H), 2.87-2.80 (m, 2 H), 2.49-2.46 (m, 1 H), 2.34-2.31 (m, 1 H), 2.07-1.99 (m, 2 H), 1.87-1.76 (m, 3 H) , 1.57 (t, J= 9.0 Hz, 3 H).

【0989】 實施例 82 合成(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2S)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮

雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z692)



【0990】 步驟一：將 1-(叔丁基)2-甲基(2R,4S)-4-羥基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(3 g, 12.231 mmol)溶解於乙腈(60 mL)中。向上述溶液中加入碘甲烷 (26.04 g, 183.464 mmol)和氧化銀(14.17 g, 61.155 mmol)。反應在室溫條件下攪拌 17 小時，LCMS 檢測反應完全，反應液經過濾、濃縮得到粗品。粗品經自動快速色譜法在矽膠上(乙酸乙酯：石油醚= 0~ 20 %)純化得到 1-(叔丁基)2-甲基(2R,4S)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(3 g, 11.570 mmol, 收率 94.59%)。ES-API: $[M\text{-}Boc+H]^+$= 159.1。

【0991】 步驟二：氮氣保護下，1-(叔丁基)2-甲基(2R,4S)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1000 mg, 3.857 mmol)溶解於無水四氫呋喃(30 mL)，混合物置於乾冰-丙酮浴中。將二異丙基氨基鋰 (3.9 mL, 7.713 mmol) 緩慢滴加到上述溶液中，然後在此溫度下攪拌 1 小時

後，將 3-氯-2-氯甲基丙烯(2.410 g, 19.283mmol)的無水四氫呋喃(5 mL)溶液通過注射器緩慢加到上述溶液中，反應液在-78 °C 繼續攪拌 1 小時，然後緩慢升至室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全，反應用飽和氯化銨溶液(30 mL)淬滅反應，用乙酸乙酯萃取 (20 mLx3)，有機相用飽和食鹽水洗 (15 mLX3)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上(乙酸乙酯：石油醚= 0~ 9.5 %)純化得到 1-(叔丁基)2-甲基(4S)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(500 mg, 1.437 mmol, 收率 37.27%)。ES-API: $[M-55]^+$= 292.1。

【0992】 步驟三：室溫下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(2 mL)緩慢加入到 1-(叔丁基)2-甲基(4S)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(500 mg, 1.437 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾得到粗品甲基(4S)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-甲氧基吡咯烷-2-羧酸酯(408.49 mg, 1.437 mmol, 收率 100.00%)。ES-API: $[M+H]^+$= 248.2。

【0993】 步驟四：室溫下，將碳酸氫鈉(482.55 mg, 5.744 mmol)和碘化鉀(238.38 mg, 1.436 mmol)加入到甲基(4S)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4-甲氧基吡咯烷-2-羧酸酯(408 mg, 1.436 mmol)的乙腈(10 mL)溶液中，反應混合物室溫攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應，過濾、乙腈洗不溶物，濾液減壓濃縮，殘留物經快速矽膠柱 (甲醇：二氯甲烷= 0~ 3 %)純化得到粗品甲基(2S)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-

吡咯嗪-7a(5H)-羧酸鹽(200 mg, 0.947 mmol, 收率 65.93%)。ES-API: $[M+H]^+$= 212.2。

【0994】 步驟五：氮氣保護下，甲基(2S)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸鹽(150 mg, 0.710 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，混合物置於冰水浴中。將四氫鋁鋰 (2 mL, 1.998 mmol, 1 M 四氫呋喃溶液) 緩慢滴加到上述溶液中，然後在此溫度下攪拌 0.5 小時後。LCMS 檢測反應完全，反應液加入十水硫酸鈉 (2.0 eq) 淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾除去不溶物，濾液減壓濃縮得到粗品((2S)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(100 mg, 0.546 mmol, 收率 76.86%)。ES-API: $[M+H]^+$= 184.1。

【0995】 步驟六：將((2S)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(34.19 mg, 0.187 mmol)溶解於無水四氫呋喃(4 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(14.92 mg, 0.373 mmol)，冰水浴下反應 10 分鐘，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(75 mg, 0.093 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0 ℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (10 mLX2)，飽和食鹽水(10 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((2S)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪烷-7a(5H)-基)甲氧基)-5-

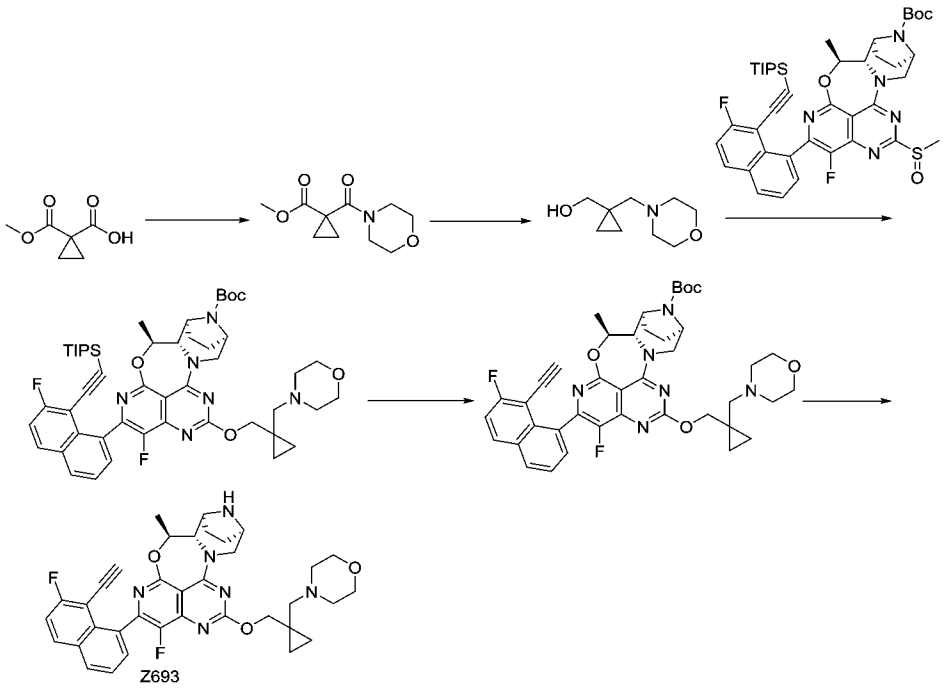
甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(60 mg, 0.066 mmol, 收率 70.90%)。ES-API: $[M+H]^+$= 907.3。

【0996】 步驟七：將氟化銫(100.46 mg, 0.661 mmol)加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2S)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(60 mg, 0.066 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(15 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2S)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(40 mg, 0.053 mmol, 收率 80.55%)。ES-API: $[M+H]^+$= 751.3。

【0997】 步驟八：冰水浴下，將氯化氫的二氧六環溶液(4M, 5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((2R)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(40 mg, 0.053 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在 0 ℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，

反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 1)純化得到白色固體(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2S)-2-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((2S)-2-methoxy-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene)(Z692, 15 mg, 0.023 mmol, 收率 43.27%)。ES-API: $[M+H]^+$= 651.2。

【0998】 實施例 83 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉代甲基)環丙基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z693)



【0999】 步驟一：在 0℃下，向 1-(甲氧羰基)環丙烷-1-羧酸(2.88 g,

19.99 mmol)的二氯甲烷(50.0 mL)溶液中加入草醯氯(6.86 mL, 79.93 mmol)和 N,N-二甲基甲醯胺(0.05 mL)，然後該反應液在 35℃下攪拌 3 小時。3 小時後，減壓旋乾溶劑，在 0℃下，加入二氯甲烷(80.0 mL)、三乙胺(8.33 mL, 59.95 mmol)和嗎啡啉(2.089 g, 23.98 mmol)，室溫攪拌反應 3 小時。反應結束後，過濾，濾液減壓旋乾溶劑得到粗品，用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0%-8%)純化得 1-(嗎啉-4-羰基)環丙烷-1-羧酸甲酯(2.0 g, 收率 47%)，淡黃色黏稠液體。ES-API: $[M+H]^+$=214.1。

【1000】 步驟二：向乾燥四氫呋喃(20.0 mL)中加入 1-(嗎啉-4-羰基)環丙烷-1-羧酸甲酯(1.50 g, 7.01 mmol)，冰水浴冷卻至 0~5℃，滴加入氫化鋁鋰的四氫呋喃溶液(14.0 mL, 1M, 14.0 mmol)。該溫度下反應 1 小時後依次加入水(0.3 mL)和 15%氫氧化鈉(0.3 mL)溶液，加矽藻土過濾，濾液減壓旋乾溶劑得到 (1-(嗎啉甲基)環丙基)甲醇(2.0 g, 收率 60%)。ES-API: $[M+H]^+$=172.1。

【1001】 步驟三：將(1-(嗎啉甲基)環丙基)甲醇(200 mg, 1.162 mmol)溶解於無水四氫呋喃(10 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(116.3 mg, 2.907 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(408 mg, 0.5188 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 25℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液

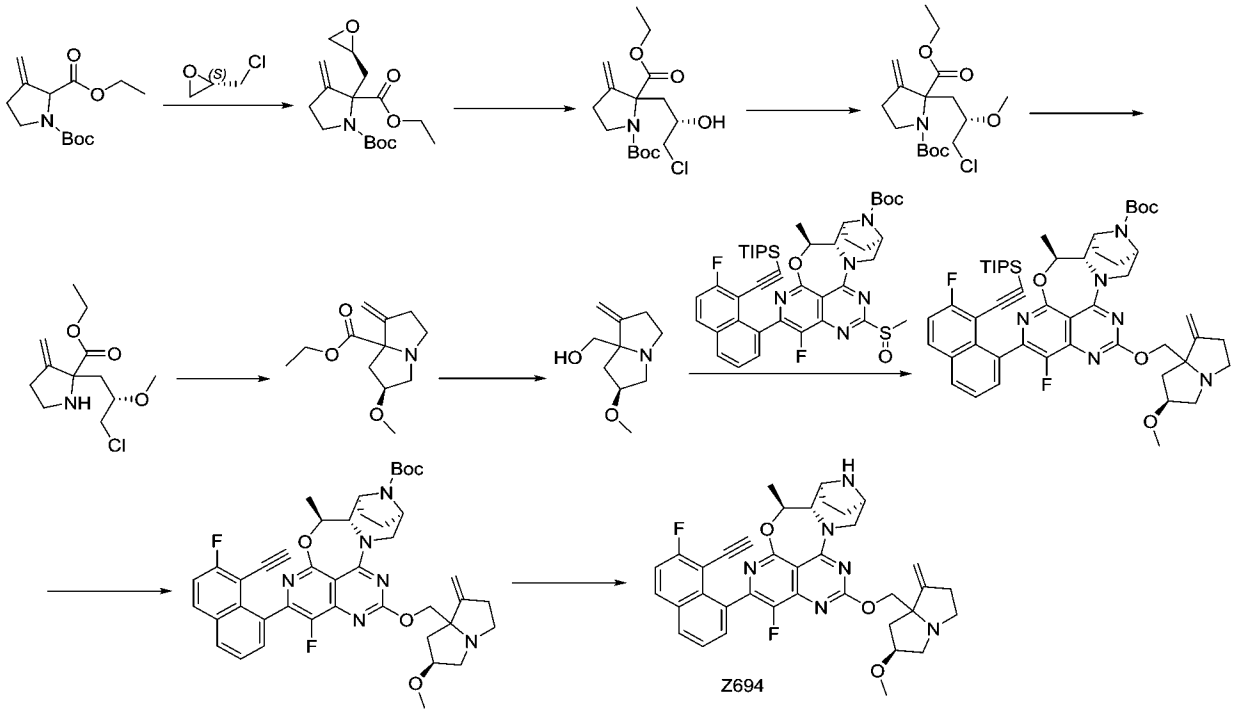
(15 mLX2)，飽和食鹽水(50 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經自動快速色譜法(二氯甲烷：甲醇=15:1)在矽膠上純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((1-(嗎啉代甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(200 mg, 收率 43%)。ES-API: $[M+H]^+$= 895.3。

【1002】 步驟四：將氟化銫(679.0 mg, 4.467 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-((1-(嗎啉代甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(200 mg, 0.223 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(10.0 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(60 mL)稀釋，用水(30 mLX2)，飽和食鹽水(50 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉代甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(160 mg, 收率 96%)。ES-API: $[M+H]^+$= 739.2。

【1003】 步驟五：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5.0 mL, 4M, 20.0 mmol)緩慢加入到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉代甲基)環丙基)甲氧基)-

5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(160 mg, 0.217 mmol)的乙腈(10.0 mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉代甲基)環丙基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯 ((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-((1-(morpholinomethyl)cyclopropyl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene)(Z693, 27 mg, 收率: 19.52 %)。ES-API: [M+H]+= 639.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 -8.05 (m, 2H), 7.66 -7.54 (m, 2H), 7.42 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.42 -5.33 (m, 1H), 4.56 -4.49 (m, 1H), 4.49 -4.43 (m, 1H), 4.34-4.38 (m, 1H), 4.094.07 (m, 1H), 3.77-3.47(m, 7H), 3.21 -3.15(m, 1H), 2.51 -2.34 (m, 6H), 2.07 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 3H), 1.59-1.55(m, 3H), 0.72 -0.69 (m, 2H), 0.52-0.46 (m, 2H)。

【1004】 實施例 84 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((6S)-6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z694)



【1005】 步驟一：-70℃下，向 1-(叔丁基)2-乙基 3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(700 mg, 2.742 mmol) 的乾燥四氫呋喃(20.0 mL)溶液中加入雙三甲基矽基胺基鋰(4.218 mL, 5.484 mmol) ，該溫度下攪拌 1 小時。1 小時後，向上述反應液中加入右旋環氧氯丙烷(761.00 mg, 8.225 mmol)，室溫攪拌過夜。反應完畢，向溶液中加入飽和氯化銨溶液(30 mL)，乙酸乙酯(20 mLX4)萃取。飽和食鹽水(20 mLX3)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，粗品用快速矽膠柱[二氯甲烷:甲醇=100:0~90:10, (v/v)]純化得到目標化合物 1-(叔丁基)2-乙基 3-亞甲基-2-(((S)-環氧乙烷-2-基)甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸酯(400 mg, 1.285 mmol, 收率 46.85%)。ES-API: $[M-56+H]^+$=255.9。

【1006】 步驟二：室溫下，向 1-(叔丁基)2-乙基 3-亞甲基-2-(((S)-環氧乙烷-2-基)甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸酯(360 mg, 1.156 mmol)的乾燥四氫呋喃(10.0 mL)溶液中加入醋酸(1 mL, 17.469 mmol)和氯

化鋰(1000 mg, 23.590 mmol)，該溫度下攪拌 12 小時。反應完畢，加入飽和氯化銨(10 mL)，用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取，有機相合併、無水硫酸鈉乾燥、過濾過濾，濾液減壓旋乾溶劑得到目標化合物 1-(叔丁基)2-乙基 2-((S)-3-氯-2-羥基丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(150 mg, 0.431 mmol, 收率 37.30%)。ES-API: [M-Boc+H]$^+$=248.2。

【1007】 步驟三：取 1-(叔丁基)2-乙基 2-((S)-3-氯-2-羥基丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(280 mg, 1.058 mmol)溶於二氯甲烷(5 mL)，加入[8-(二甲氨基)-1-萘基]二甲胺(792.44 mg, 3.703 mmol)，三甲基氧鎓四氟硼酸(469.34 mg, 3.173 mmol)，室溫反應過夜，反應完畢，向溶液中加入飽和氯化銨(10 mL)溶液，二氯甲烷(20 mLX4)萃取。飽和食鹽水(10 mLX3)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱[二氯甲烷:甲醇=100:0~90:10,(v/v)]純化得到目標化合物 1-(叔丁基)2-乙基 2-((S)-3-氯-2-甲氧基丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(180 mg, 0.646 mmol, 收率 61.05%)。ES-API: [M-Boc+H]$^+$=262.1。

【1008】 步驟四：將 1-(叔丁基)2-乙基 2-((S)-3-氯-2-甲氧基丙基)-3-亞甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(100 mg, 0.276 mmol)溶於乙腈(1 mL)，加入鹽酸二氧六環(2 mL, 0.415 mmol)，室溫反應 1 小時，反應液減壓濃縮得到 2-((S)-3-氯-2-甲氧基丙基)-3-亞甲基吡咯烷-2-甲酸乙酯(50 mg, 0.191 mmol, 收率 69.12%)。

【1009】 步驟五：向 2-((S)-3-氯-2-甲氧基丙基)-3-亞甲基吡咯烷-

2-甲酸乙酯(45 mg, 0.172 mmol)的乙腈(3.0 mL)溶液中加入碳酸氫鈉(100 mg, 1.190 mmol)，70℃下反應 0.5 小時。反應完畢後，冷卻到室溫，過濾，濾液減壓旋乾溶劑得到的粗品用快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0%-10%)純化得到(6S)-6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(35 mg, 0.155 mmol, 收率 90.37%)。ES-API: $[M+H]^+$=226.1。

【1010】 步驟六：(6S)-6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(30 mg, 0.133 mmol)溶於四氫呋喃(2mL)中，冷卻至 0℃。在氮氣氛圍下，向上述溶液中加入四氫鋰鋁溶液(0.399 mL, 0.399 mmol) 。反應在 0℃下攪拌 1 小時。加入十水硫酸鈉(500mg)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得到((6S)-6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(22 mg, 0.120 mmol, 收率 90.16%)，無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$=184.1。

【1011】 步驟七：將((6S)-6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(16.28 mg, 0.089 mmol) 溶解於無水四氫呋喃(2 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(1.07 mg, 0.044 mmol) ，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(35 mg, 0.044 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於室溫反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (5 mLX 2)，飽和食鹽水(50 mLX

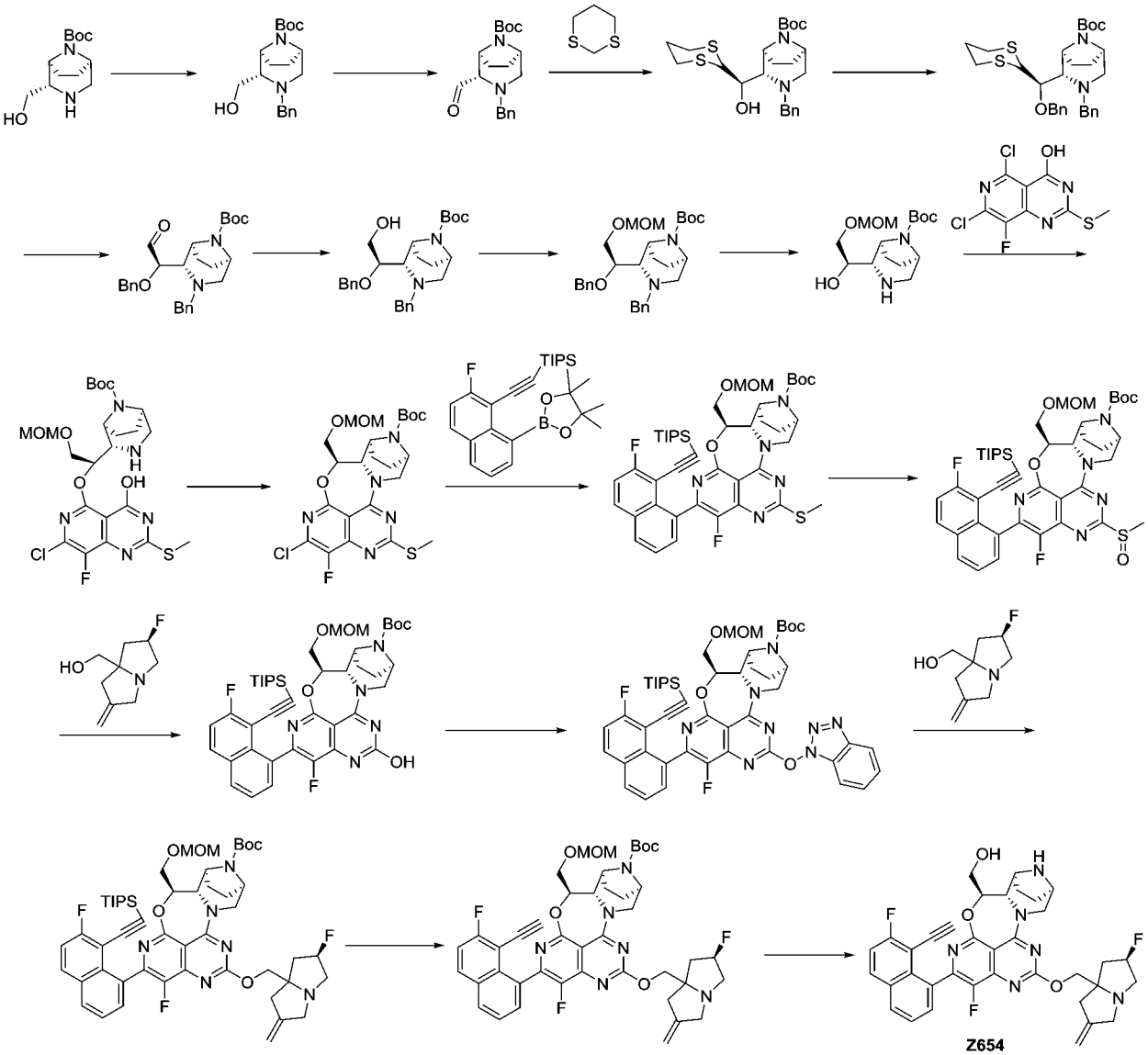
3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾濃縮、粗品經自動快速色譜法(二氯甲烷:甲醇=15:1)在矽膠上純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((6S)-6-甲氧基-1-亞甲基四氫)-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(32 mg, 0.035 mmol, 收率 79.42%)。ES-API: $[M+H]^+$= 907.3。

【1012】 步驟八：將氟化銫 (33.49 mg, 0.220 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((6S)-6-甲氧基-1-亞甲基四氫)-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯 (20 mg, 0.022 mmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用水(10 mLX2)，飽和食鹽水(10 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((6S)-6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (15 mg, 0.020 mmol, 收率 90.81%)。ES-API: $[M+H]^+$= 751.3。

【1013】 步驟九：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(1.0 mL)緩慢加入到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟

-12-(((6S)-6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (13 mg, 0.017 mmol)的乙腈(1.0mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((6S)-6-甲氧基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((6S)-6-methoxy-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z694, 5 mg, 0.008 mmol, 收率 44.38%)。ES-API: $[M+H]^+$= 651.3。

【1014】 實施例 85 合成((5R, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-5-基)甲醇(Z654)



【1015】 步驟一：叔丁基(1R, 2S, 5S)-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(800 mg, 3.301 mmol)溶解於乙腈(20 mL)中，室溫下向反應液依次加入碳酸鉀(685 mg, 4.952 mmol)和苄基溴(0.589 mL, 4.952 mmol)，反應液室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全，向反應液加入水(30 mL)淬滅反應反應，然後用乙酸乙酯萃取(30 mLX 3)，有機相合併用飽和食鹽水洗 (20 mLX 2)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上(四氫呋喃：石油醚= 0~ 30 %)純化得到叔丁基(1R, 2S, 5S)-3-苄基-2-(羥甲

基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(1 g, 收率: 91 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 333.3。

【1016】 步驟二：冰水浴下，叔丁基(1R, 2S, 5S)-3-苄基-2-(羥甲基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(1 g, 3.008 mmol)溶解於二氯甲烷(50 mL)中，向反應液依次加入戴斯-馬丁氧化劑(1.66 g, 3.910 mmol), 反應液 0 ºC 攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，加入二氯甲烷(30 mL)稀釋反應液，然後加入飽和亞硫酸鈉溶液 (30 mL)淬滅反應, 有機相用飽和碳酸氫鈉溶液 (20 mLX2) 洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(1R, 2S, 5S)-3-苄基-2-甲醯基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(1 g, 收率: 100.6 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 331.1。

【1017】 步驟三：氮氣保護下，-20 ºC, 向 1,3-二硫烷(728 mg, 6.053 mmol)的無水四氫呋喃(30 mL)溶液中緩慢加入正丁基鋰(1.816 mL, 4.540 mmol)，反應液在-20 ºC 攪拌 0.5 小時。然後乾冰丙酮浴冷卻反應液至-78 ºC, 向反應液緩慢加入仲丁基鋰(17.5 mL, 22.816 mmol, 1.3 M 己烷溶液),反應液-78 ºC 攪拌 1 小時。然後向反應液中加入叔丁基(1R, 2S, 5S)-3-苄基-2-甲醯基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯 (1 g, 3.026 mmol) 的四氫呋喃溶液 (10 mL)，反應液緩慢升至室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，向反應液中依次加入飽和氯化銨溶液(50 mL)淬滅反應，乙酸乙酯萃取 (30 mLX3)，有機相合併用飽和食鹽水洗 (15 mLX 2)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(1R, 2S, 5S)-2-((R)-(1,3-二硫代

-2-基)(羥基)甲基)-3-苄基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(1352 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 451.1。

【1018】 步驟四：冰水浴下，叔丁基(1R, 2S, 5S)-2-((R)-(1,3-二硫代-2-基)(羥基)甲基)-3-苄基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(1352 mg, 3.000 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，0 ºC 向反應液加入鈉氫(240 mg, 6.000 mmol)且在此溫度下攪拌 10 分鐘，然後加入苄基溴(0.714 mL, 6.000 mmol)，反應液 0 ºC 攪拌 0.5 小時，升至室溫攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，向反應液加入 30 mL 水淬滅反應，然後用乙酸乙酯萃取 (30 mLX3)，有機相合併用飽和食鹽水洗 (20 mLX2)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上(四氫呋喃：石油醚= 0~ 15 %)純化得到叔丁基(1R, 2S, 5S)-3-苄基-2-((R)-(苄氧基)(1,3-二硫代-2-基)甲基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(974 mg, 收率: 60 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 541.1。

【1019】 步驟五：-10 ºC，向 N-溴代丁二醯亞胺(3.087 g, 17.345 mmol)的乙腈(16 mL)和水(4 mL)溶液中緩慢滴加叔丁基(1R, 2S, 5S)-3-苄基-2-((R)-(苄氧基)(1,3-二硫代-2-基)甲基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(938 mg, 1.735 mmol)的乙腈(10 mL)溶液，反應液在-10 ºC 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，向反應液中依次加入飽和亞硫酸鈉溶液(30 mL)淬滅反應，二氯甲烷萃取 (20 mLX 3)，有機相合併用飽和食鹽水洗 (15 mLX2)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(1S, 2S, 5R)-3-苄基-2-((R)-1-(苄

基氧基)-2-氧乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(781 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 451.2。

【1020】 步驟六：氮氣保護冰水浴下，向叔丁基(1S, 2S, 5R)-3-苄基-2-((R)-1-(苄基氧基)-2-氧乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(766 mg, 1.7 mmol)的四氫呋喃(30 mL)溶液中緩慢滴加硼烷四氫呋喃溶液(8.5 mL, 8.5 mmol)，反應液在 0 ºC 攪拌 0.5 小時，緩慢升至室溫攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液冷卻至 0 ºC，向反應液中緩慢加入甲醇淬滅反應，室溫攪拌 0.5 小時後減壓濃縮反應液得到粗品叔丁基(1S, 2S, 5R)-3-苄基-2-((R)-1-(苄基氧基)-2-羥乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(768 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 453.3。

【1021】 步驟七：冰水浴下，將 N,N-二異丙基乙胺(0.162 mL, 0.928 mmol)加入到叔丁基(1S, 2S, 5R)-3-苄基-2-((R)-1-(苄基氧基)-2-羥乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(210 mg, 0.464 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中，反應混合物 0 ºC 攪拌 0.5 小時。向反應液中加入溴甲基甲基醚(0.057 mL, 0.696 mmol)，反應液在 0 ºC 繼續攪拌 2.5 小時。LCMS 檢測反應完全，濃縮反應液，粗品經自動快速色譜法在矽膠上(四氫呋喃：石油醚= 0~ 10 %)純化得到叔丁基(1S, 2S, 5R)-3-苄基-2-((R)-1-(苄基氧基)-2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(185 mg, 收率: 80 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 497.4。

【1022】 步驟八：氫氣保護下，向叔丁基(1S, 2S, 5R)-3-苄基-2-

((R)-1-(苄基氧基)-2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(61 mg, 0.123 mmol)的 2,2,2-三氟醚-1-醇(2 mL)溶液依次加入催化量的冰醋酸和 10 %鈀炭(53 mg)，反應混合物室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全，經矽藻土過濾、減壓濃縮得到粗品叔丁基(1S, 2S, 5R)-2-((R)-1-羥基-2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(51 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 317.3。

【1023】 步驟九：冰水浴下，叔丁基(1S, 2S, 5R)-2-((R)-1-羥基-2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(76 mg, 0.240 mmol)溶解於四氫呋喃(10 mL)中，向反應液加入鈉氫(48 mg, 1.200 mmol, 60% 分散在油中)，反應液 0 ºC 攪拌 30 分鐘。然後在 0 ºC 下向反應液中加入 5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶[4,3-d]嘧啶-4-醇(202 mg, 0.720 mmol)，反應混合物緩慢升至 60 ºC 攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應完全，向反應液緩慢加入飽和氯化銨溶液(20 mL)，用二氯甲烷萃取(20 mLX3)，有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(1S, 2S, 5R)-2-((R)-1-(7-氯-8-氟-4-羥基-2-(甲硫基)吡啶[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯(129 mg, 收率: 96 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 560.2。

【1024】 步驟十：冰水浴下，將 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(162 mg, 0.425 mmol)加入到叔丁基(1S, 2S, 5R)-2-((R)-1-(7-氯-8-氟-4-羥基-2-(甲硫基)吡啶[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸

酯(119 mg, 0.212 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(0.15 mL, 0.850 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中，反應混合物 0 ºC 攪拌 0.5 小時，升溫至室溫攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應完全，濃縮反應液，粗品經自動快速色譜法在矽膠上(乙酸乙酯：石油醚= 0~ 20 %)純化得到叔丁基(5R, 5aS, 6S, 9R)-2-氯-1-氟-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-12-(甲硫基)-5a，6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a，11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(79 mg, 收率:69 %)。ES-API: [M+H]$^+$= 542.2。

【1025】 步驟十一：氮氣保護下，叔丁基(5R, 5aS, 6S, 9R)-2-氯-1-氟-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-12-(甲硫基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a, 11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(79 mg, 0.146 mmol)，((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(132 mg, 0.292 mmol)，磷酸鉀(93 mg, 0.438 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(16 mg, 0.022 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)和水(1 mL)中，反應混合物在微波發生器中 80 ºC 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，濃縮反應液，粗品經自動快速色譜法在矽膠上純化(石油醚/乙酸乙酯= 0 ~ 20 %)，得到叔丁基(5R, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-12-(甲硫基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a, 11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(79 mg, 收率: 65 %)。ES-API: [M+ H]$^+$= 832.3。

【1026】 步驟十二：叔丁基(5R, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-12-(甲硫基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a, 11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(79 mg, 0.095 mmol)溶解於無水二氯甲烷(10 mL)，將間氯過氧苯甲酸 (16 mg10 mL 0.143 mmol) 加入到上述溶液中，反應液室溫攪拌半小時後。LCMS 檢測反應完全，向反應液加入二氯甲烷(15 mL)稀釋，用飽和亞硫酸鈉溶液(15 mL)淬滅，然後用碳酸氫鈉溶液(15 mL)，飽和食鹽水(15 mL) 洗，有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5R, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(81 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 848.3。

【1027】 步驟十三：將((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(33 mg, 0.190 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(11 mg, 0.285 mmol)，冰水浴下反應 10 分鐘，將叔丁基(5R, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(81 mg, 0.095 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0 ℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應，原料消失，絕大多數為水解產物。反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，

用飽和氯化銨溶液 (10 mLX2)，飽和食鹽水(10 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上純化(甲醇/二氯甲烷= 0 ~ 10 %)得到叔丁基(5R, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-羥基-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(70 mg, 收率: 92 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 802.3。

【1028】 步驟十四：叔丁基(5R, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-羥基-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a，11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(70 mg, 0.087 mmol)，碳酸銫(57 mg, 0.174 mmol)和四氫呋喃(10 mL)中加入卡特縮合劑(78 mg, 0.174 mmol)。反應在室溫下攪拌 1 小時。用水(20 mL)淬滅。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(10 mL)洗，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上純化(乙酸乙酯/石油醚= 0 ~ 50 %)得到叔丁基(5R, 5aS, 6S, 9R)-12-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(71 mg, 收率 89 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 919.4。

【1029】 步驟十五：將((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(13 mg, 0.116 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，

冰水浴下，加入氫化鈉(6 mg, 0.155 mmol)，冰水浴下反應 10 分鐘，將叔丁基(5R, 5aS, 6S, 9R)-12-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-((甲氧基甲氧基)甲基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(71 mg, 0.077 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0 ℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應，原料消失，絕大多數為水解產物。反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (10 mLX 2)，飽和食鹽水(10 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上純化(甲醇/二氯甲烷= 0 ~ 3 %)得到叔丁基(5R, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(7-氟-8-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-(甲氧基甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(23 mg, 收率: 31 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 955.4。

【1030】 步驟十六：將氟化銫(37 mg, 0.241 mmol)加入到叔丁基(5R, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-(甲氧基甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(23 mg, 0.024 mmol)的N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，反應混合物室溫攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(15 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，

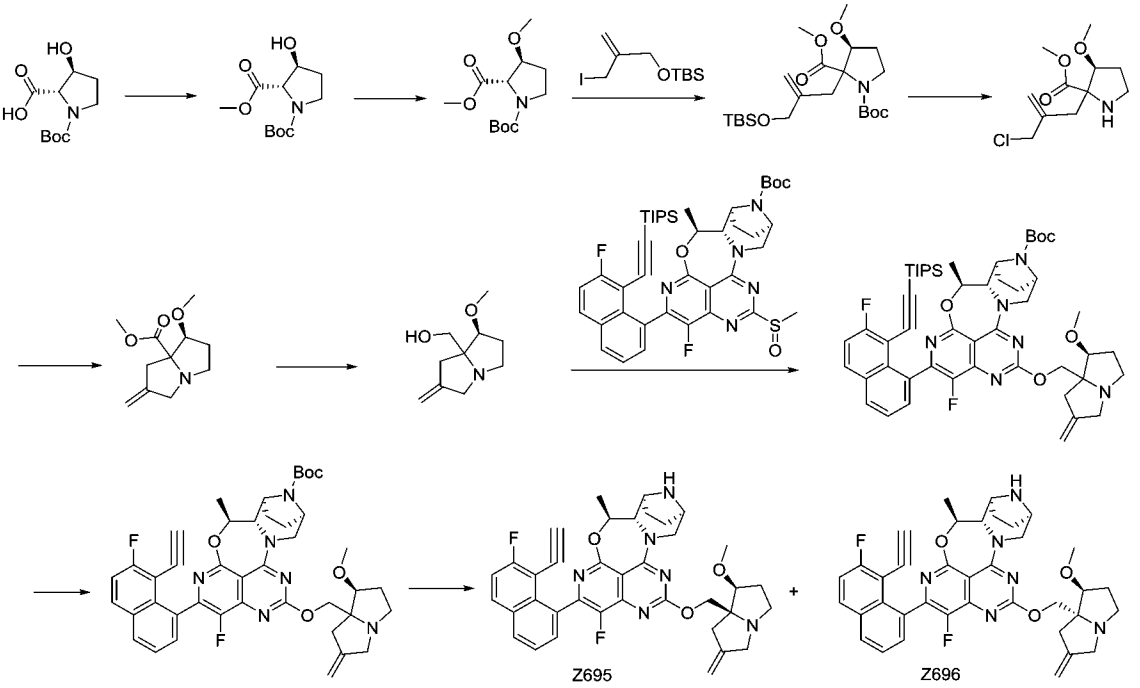
飽和食鹽水(15 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5R, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-((甲氧基甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(19 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 799.3。

【1031】 步驟十七：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(2 mL)緩慢加入到叔丁基(5R, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-((甲氧基甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘基[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(19 mg, 0.024 mmol)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在 0 ℃攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-40-60-13 min)純化得到類白色固體((5R, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-5-基)甲醇

(((5R,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((2R)-2-fluoro-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-5-yl)methanol) (Z654, 6.65 mg, 收率: 42 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 655.2。^{1}H NMR (400 MHz,

CD_3OD) δ 8.12-8.07 (m, 2 H), 7.68-7.56 (m, 2 H), 7.47-7.40 (m, 1 H), 5.44-5.24 (m, 2 H), 5.02-5.00 (m, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 4.36 (d, J= 3.0 Hz, 1 H), 4.27 (d, J= 13.0 Hz, 1 H), 4.07-4.02 (m, 1 H), 3.95-3.89 (m, 1 H), 3.80-3.53 (m, 4 H), 3.48-3.37 (m, 1 H), 3.21-3.11 (m, 2 H), 2.98-2.83 (m, 2 H), 2.54-2.44 (m, 2 H), 2.21-2.02 (m, 2 H), 1.88-1.77 (m, 3 H), 1.37-1.24 (m, 2 H).

【1032】 實施例 86 合成(5S，5aS，6S，9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((1S，7aS)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z695)和(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((1S, 7aR)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z696)



【1033】 步驟一：冰水浴下，將碳酸鉀(1.79 g, 12.9 mmol)和碘甲烷(1.84 g, 12.9 mmol)加入到(2S, 3S)-1-(叔丁氧羰基)-3-羥基吡咯烷-2-羧酸(1 g, 4.3 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中，室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，過濾，乙酸乙酯洗，濾液加入水(15 mLX3)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=10:1)得到化合物 1-(叔丁基)2-甲基(2S,3S)-3-羥基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.01g, 收率: 94%)。ES-API: $[M-100]^+$= 190.1。

【1034】 步驟二：氮氣保護下，將氧化銀(9.45 g, 40.8 mmol)和碘甲烷(5.79 g, 40.8 mmol)加入到 1-(叔丁基)2-甲基(2S,3S)-3-羥基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.01g, 4.08 mmol)的乙腈(10 mL)溶液中，室溫攪拌 48 小時。LCMS 檢測反應完全，過濾，乙酸乙酯洗，濾液減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=15:1)得到 1-(叔丁基)2-甲基(2S, 3S)-3-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.01g, 收率: 95%)。ES-API: $[M-100]^+$= 160.1。

【1035】 步驟三：氮氣保護下，1-(叔丁基)2-甲基(2S, 3S)-3-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(900 mg, 3.47 mmol)溶解於無水四氫呋喃(10mL)，降溫至-78℃，雙三甲基矽基胺基鋰溶液(6.9 mL, 6.9 mmol, 1 M 四氫呋喃溶液) 緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 1 小時，將叔丁基((2-(碘甲基)烯丙基)氧基)二甲基矽烷(2.17 g, 6.9 mmol)的無水四氫呋喃(10 mL)溶液通過注射器緩慢加到上述溶液中，反應液慢慢恢復至室溫，繼續攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完

全，飽和氯化銨溶液(50 mL)淬滅反應，乙酸乙酯萃取 (50 mLX 3)，有機相用飽和食鹽水洗 (50 mLX3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=20:1)得到 1-(叔丁基)2-甲基(3S)-2-(2-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)烯丙基)-3-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.0g, 收率: 65 %)。ES-API: $[M-55]^+$= 388.2。

【1036】 步驟四：室溫下，將氯化亞碸(15mL)緩慢加入到 1-(叔丁基)2-甲基(3S)-2-(2-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)烯丙基)-3-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.0g, 2.25 mmol)的二氯甲烷(7 mL)溶液中，室溫攪拌過夜，LCMS 檢測反應完全，濃縮反應液，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=10:1)得到得到(3S)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-3-甲氧基吡咯烷-2-羧酸甲酯(400 mg, 收率: 71.6 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 248.1。

【1037】 步驟五：室溫下，將碳酸氫鈉(678 mg, 8.0 mmol)和碘化鉀(26.8 mg, 0.164 mmol)加入到(3S)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-3-甲氧基吡咯烷-2-羧酸甲酯(400 mg, 1.6 mmol)的乙腈(10 mL)溶液中，室溫攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應完全，過濾，乙腈洗，濾液減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(二氯甲烷：甲醇=15:1)得到(1S)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(300 mg, 收率:88 %)。ES-API: $[M+H]^+$=182.2。

【1038】 步驟六：氮氣保護下，(1S)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(300 mg, 1.42 mmol)溶解於無水四氫呋喃

(5mL)，混合物置於冰水浴中，四氫鋁鋰溶液(2.84 mL, 2.84 mmol, 1 M 四氫呋喃溶液) 緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，加入十水硫酸鈉(500 mg)淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾，濾液減壓濃縮，得到((1S)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(170 mg, 收率: 65 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 184.1。

【1039】 步驟七：將((1S)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(48 mg, 0.26 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(21 mg, 0.52 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(100 mg, 0.13 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於室溫反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經自動快速色譜法((二氯甲烷:甲醇=15:1)流動相)在矽膠上純化得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((1S)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(20 mg, 收率: 17%)。ES-API: $[M+H]^+$= 907.2。

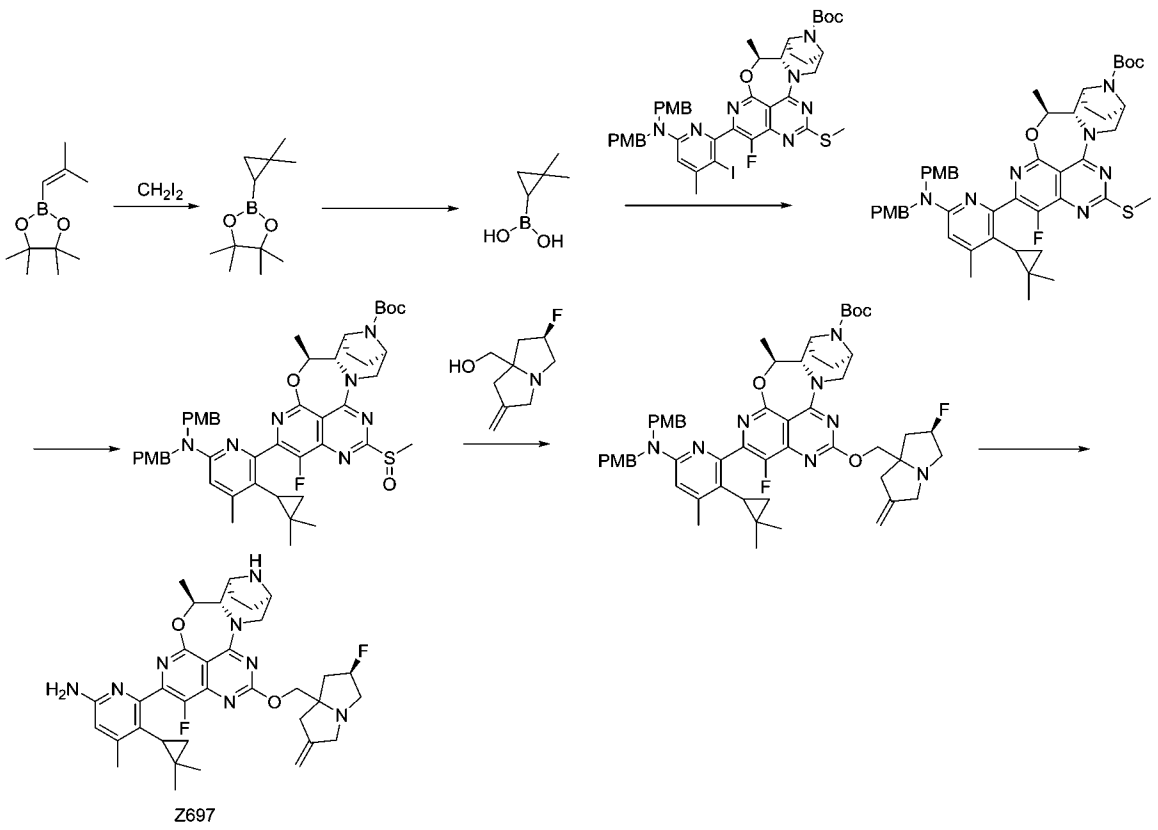
【1040】 步驟八：將氟化銫(34 mg, 0.22 mmol)加入到叔丁基(5S,

5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((1S)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(20 mg, 0.022 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((1S)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(16 mg, 收率: 97 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 751.2。

【1041】 步驟九：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((1S)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(16 mg, 0.021 mmol)的乙腈(1 mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到兩個異構體化合物。其中一個異構體化合物任意指定為：(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((1S，7aS)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-

7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((1S,7aS)-1-methoxy-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene(Z695, 1.2 mg, 收率 8.8%, 峰 1, 保留時間：5.86min)。ES-API: $[M+H]^+$= 651.2。另一個異構體化合物任意指定為(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((1S, 7aR)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((1S,7aR)-1-methoxy-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z696, 0.8 mg, 收率 5.9%, 峰 2, 保留時間：6.87min)。ES-API: $[M+H]^+$= 651.2。

【1042】 實施例 87 合成 5-(2,2-二甲基環丙基)-6-(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-(2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-4-甲基吡啶-2-胺 (Z697)



【1043】 步驟一：1.0m 二乙基鋅的正己烷溶液(22.0 mL, 22.0 mmol)溶於二氯甲烷(22 mL)在 0℃下滴加三氟乙酸(1.67 mL, 21.97 mmol)的二氯甲烷溶液(10 mL)，反應在 0℃攪拌 30 分鐘後緩慢滴加二碘甲烷(1.84 mL, 21.97 mmol)的二氯甲烷溶液(10 mL)，反應 0℃攪拌 30 分鐘後滴加 2-甲基-1-丙烯基硼酸頻那醇酯(2 g, 11.0 mmol)的二氯甲烷溶液(20 mL)，反應在室溫下攪拌 18 小時。反應液用 1M 稀鹽酸溶液(20 mL)淬滅，分離的有機相用飽和食鹽水(30 mL×2)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-8%)得到目標產物 2-(2,2-二甲基環丙基)硼酸頻那醇酯(1.9 g, 收率 88.2%)，無色液體。ES-API: $[M+H]^+$= 197.1。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ1.26 -1.18 (m, 12H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.63 -0.51 (m, 2H), -0.28 (dd, *J* = 9.2, 6.8 Hz, 1H).

【1044】 步驟二：2-(2,2-二甲基環丙基)硼酸頻那醇酯(700 mg, 3.57 mmol)溶於四氫呋喃(24 mL)和水(6 mL)加入高碘酸鈉(2.29 g, 10.71 mmol)，反應在室溫下攪拌 5 分鐘後加入 2M 鹽酸(1.18 mL, 2.36 mmol)，反應在室溫下攪拌 12 小時。反應液加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(60 mL)萃取。有機相依次水(10 mL)，飽和食鹽水(30 mL)洗。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到目標產物 2-(2,2-二甲基環丙基)硼酸(340 mg, 收率 83.6%)，不經純化直接用於下一步反應。

【1045】 步驟三：(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(400 mg, 0.44 mmol)和 2-(2,2-二甲基環丙基)硼酸(248 mg, 2.17 mmol)的甲苯(10 mL)和水(1 mL)中加入磷酸鉀(277 mg, 1.31 mmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (63 mg, 0.087 mmol)，置換氮氣 3 次後在 90°C 下反應 18 小時。反應液加入乙酸乙酯(60 mL)，用飽和食鹽水(30 mL)洗。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-40%)得到目標產物(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-(2,2-二甲基環丙基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(265 mg, 收率 70.7%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=862.3。

【1046】 步驟四：(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-(2,2-二甲基環丙基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(240 mg, 0.28 mmol)溶於二氯甲烷(15 mL)在室溫下加入間氯過氧苯甲酸(74 mg, 0.36 mmol)，反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液加入二氯甲烷(50 mL)，依次用飽和硫代硫酸鈉(15 mL)，飽和碳酸氫鈉(15 mL)，飽和食鹽水(30 mL)洗。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到目標產物(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-(2,2-二甲基環丙基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(240 mg, 收率 98.1%)，白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=878.2。

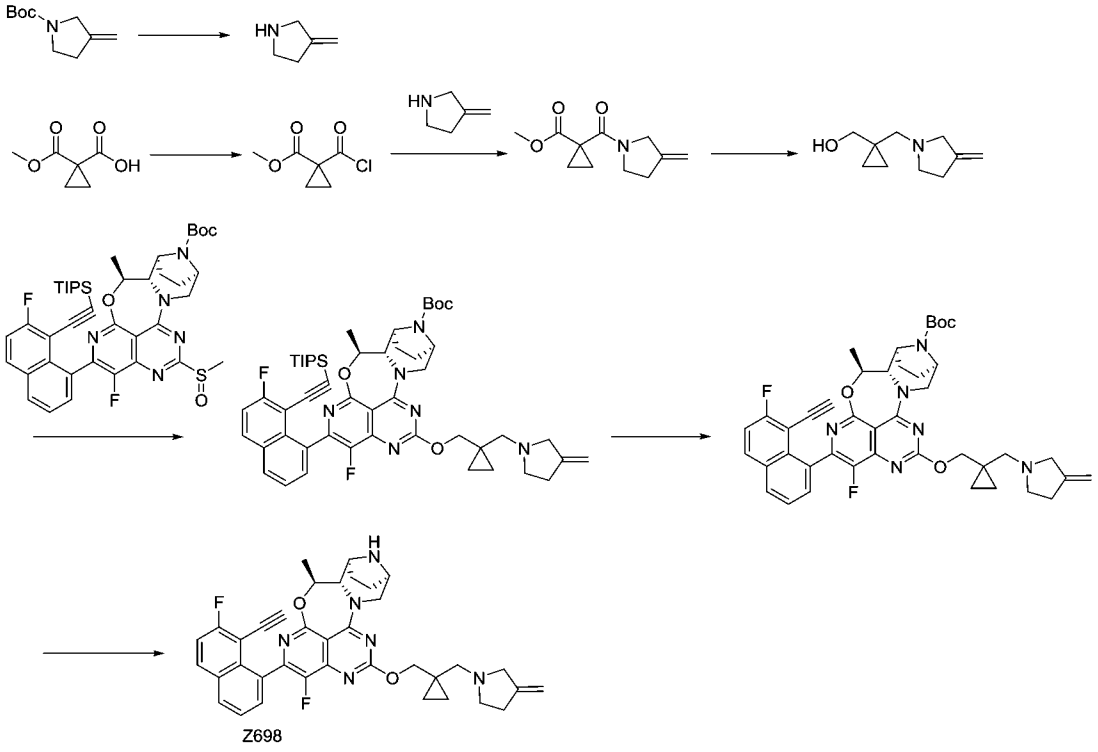
【1047】 步驟五：((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(140 mg, 0.82 mmol)溶於四氫呋喃(8 mL)在 0℃下加入 60%氫化鈉(38 mg, 0.96 mmol)，反應在該溫度下攪拌 30 分鐘後滴加(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-(2,2-二甲基環丙基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(240 mg, 0.27mmol)的四氫呋喃溶液(2 mL)，反應該溫度下攪拌 30 分鐘。反應液加入乙酸乙酯(60 mL)，依次用水(20 mL)，飽和食鹽水(30 mL)洗。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減

壓濃縮。粗品用製備薄層色譜版純化(石油醚/四氫呋喃=3：2)得到目標產物(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苯苄基乙氧基苄基)-氨基)-3-(2,2-二甲基環基環丙基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a，11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(95 mg, 收率 35.3%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=985.3。

【1048】 步驟六：((5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苯苄基乙氧基苄基)-氨基)-3-(2,2-二甲基環基環丙基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-12-((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(80 mg, 0.081 mmol)溶於三氟乙酸(4 mL)，反應在 50℃下攪拌 2 小時。反應液減壓濃縮至乾，加入二氯甲烷(5 mL)和 7.0M 氨甲醇(5 mL)，減壓濃縮。粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到目標產物 5-(2,2-二甲基環丙基)-6-(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-(2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-4-甲基吡啶-2-胺(5-(2,2-dimethylcyclopropyl)-6-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R)-2-fluoro-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)-4-methylpyridin-2-

amine)(Z697, 23 mg, 收率 43.9%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 645.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.57 (s, 1H), 5.44 -5.23 (m, 2H), 5.06 -4.97 (m, 2H), 4.59 -4.47 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.62 -3.55 (m, 1H), 3.47 -3.37 (m, 1H), 3.30 -3.26 (m, 1H), 3.16 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.02 -2.81 (m, 2H), 2.58 -2.43 (m, 2H), 2.41 -2.27 (m, 3H), 2.21 -1.99 (m, 2H), 1.92 -1.65 (m, 4H), 1.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.34 -0.94 (m, 3H), 0.66 (s, 3H), 0.54 -0.24 (m, 1H),-0.08 --0.51 (m, 1H).

【1049】 實施例 88 合成(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(1-(3-亞甲基吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z698)



【1050】 步驟一：冰水浴下，將 4 m 鹽酸-二氧六環溶液(13.64 mL,

54.57 mmol)加入到 3-亞甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2 g, 10.9 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 1 小時。反應液濃縮得到 3-亞甲基吡咯烷鹽酸鹽(907 mg, 粗品)，不經純化直接用於下一步反應。

【1051】 步驟二：將 1-(甲氧羰基)環丙烷-1-羧酸(1.2 g, 8.33 mmol)溶於二氯甲烷(10 mL)和 N,N-二甲基甲醯胺(0.032 mL)的混合液中。冷至零度，向反應液中加入草醯氯(2.82 mL, 33.30 mmol)。反應液在 35 度下攪拌 3.5 小時。將反應液濃縮得到 1-(氯羰基)環丙烷-1-羧酸甲酯(1.35g, 粗品)，不經純化直接用於下一步。

【1052】 步驟三：將 3-亞甲基吡咯烷鹽酸鹽(900 mg, 粗品)，N,N-二異丙基乙胺(7.2 mL, 41.52 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液冷至零度。向其中滴加 1-(氯羰基)環丙烷-1-羧酸甲酯(1.35g, 粗品)的二氯甲烷(10 mL)溶液。滴加完畢，反應在室溫下攪拌 1 小時。用 2M 的鹽酸(30 mL)淬滅反應。用二氯甲烷(30 mLX2)萃取。有機相用飽和碳酸氫鈉，食鹽水洗。用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到 1-(3-亞甲基吡咯烷-1-羰基)環丙烷-1-羧酸甲酯(1.7g, 收率 97%)。ES-API: $[M+H]^+$=210.1。

【1053】 步驟四：在-20 度下，向 1-(3-亞甲基吡咯烷-1-羰基)環丙烷-1-羧酸甲酯(800 mg, 3.82 mmol)的四氫呋喃(15 mL)溶液中滴加四氫鋁鋰/四氫呋喃溶液(7.65 mL, 7.65 mmol)。滴加完，反應在在-10 度下攪拌 30 分鐘。依次用 15%氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)淬滅。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，並通過矽藻土過濾。將濾液濃縮

得到(1-(3-亞甲基吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲醇(430 mg, 收率67%)，黃色油。ES-API: $[M+H]^+$=168.1。

【1054】 步驟五：向圓底燒瓶中加入 60%氫化鈉(9.75 mg, 0.406 mmol)和四氫呋喃(6 mL)。將之冷至 0 度，向上述反應液中加入(1-(3-亞甲基吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲醇(25.47 mg, 0.152 mmol)的無水四氫呋喃(1 mL)溶液。室溫下反應 10 分鐘。反應液冷至零度，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a，11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(80 mg, 0.1 mmol)加到反應液中，於室溫下反應 1 小時。向反應液加入水(30 mL)。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(1-(3-亞甲基吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(80 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=891.3。

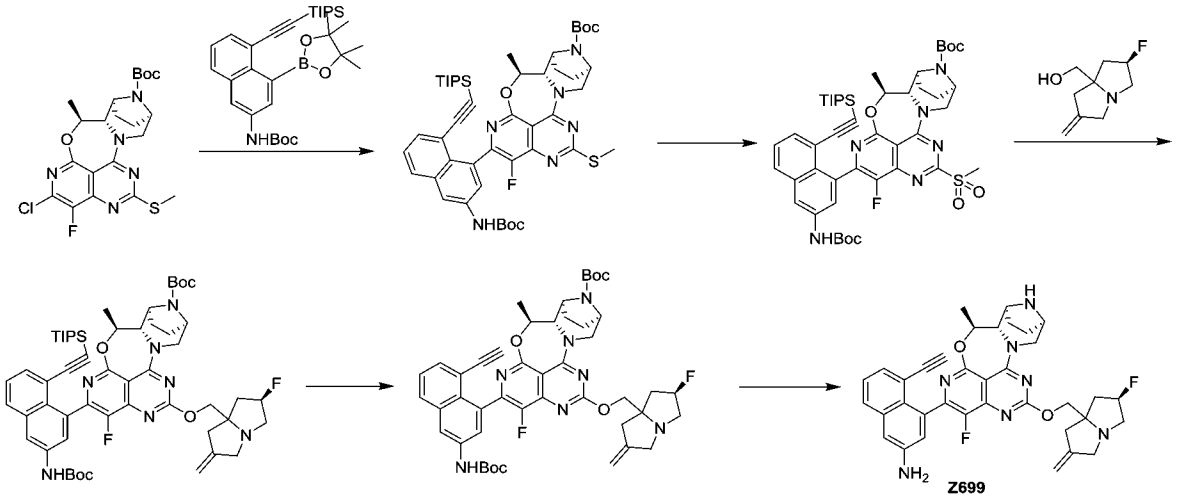
【1055】 步驟六：將氟化銫(109.09 mg, 0.718 mmol)加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(1-(3-亞甲基吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(80 mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中。反應混合物在室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，向反應

液中加入乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水(30 mL)，飽和食鹽水(30 mLX2)洗。有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(3-亞甲基吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(60 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 735.3。

【1056】 步驟七：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3mL)緩慢加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(1-(3-亞甲基吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(60 mg, 粗品)的乙腈(3 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾。殘餘物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)純化得到(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(1-(3-亞甲基吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-12-((1-((3-methylenepyrrolidin-1-yl)methyl)cyclopropyl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene)(Z698, 10mg, 收率 19%)，ES-API: $[M+H]^+$= 635.2。^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD): 8.10-8.05 (m, 2H), 7.64-7.38 (m, 3H), 5.39-5.36 (m, 1H), 4.92-4.87 (m, 2H), 4.54-4.34 (m,

3H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.76-3.46 (m, 3H), 3.25-3.13 (m, 3H), 2.90-2.40 (m, 6H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 3H), 1.58-1.55 (m, 3H), 0.71-0.55 (m, 4H).

【1057】 實施例 89 合成 5-乙炔基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚-2-基)萘-2-胺(Z699)



【1058】 步驟一：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (80 mg, 0.166 mmol)，(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-5-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(91.24 mg, 0.166 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)和水(1 mL)中。向上述溶液中加入甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (12.09 mg, 0.017 mmol)和磷酸鉀(105.70 mg, 0.498 mmol)，加入完畢後，反應在 65 ℃條件下攪拌 5 個小時。反應完畢後，向反應液中加入水(15 mL)並用乙酸

乙酯(15 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥後過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80 mg, 0.092 mmol, 收率 55.44%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 869.3。

【1059】 步驟二：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80 mg, 0.092 mmol)溶於二氯甲烷(5 mL)。室溫條件下，向上述溶液中加入間氯過氧苯甲酸(純度 85%, 56.06 mg, 0.276 mmol)。加入完畢後，反應在室溫條件下攪拌 1 個小時。向反應液中加入飽和硫代硫酸鈉溶液(5 mL),並用二氯甲烷(10 mLX3)萃取。有機相合併後先後用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)和飽和氯化鈉(20 mL)洗。有機相經乾燥濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80 mg, 0.089 mmol, 收率 96.45%)。淺黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 901.0。

【1060】 步驟三：將((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-

基)-甲醇(30.40 mg, 0.178 mmol)溶於四氫呋喃(3 mL)中並冷卻至 0 ℃。氮氣氛圍下，向上述溶液中加入氫化鈉(60%, 14.20 mg, 0.355 mmol)並攪拌 30 分鐘。而後，向上述溶液中緩慢加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80 mg, 0.089 mmol)並在 0℃條件下攪拌 2 個小時。向反應液中加入水(5 mL)淬滅反應並用乙酸乙酯(20 mL X3)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mLX3)洗後，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮得到粗品。粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-70%)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(50 mg, 0.050 mmol, 收率 56.76%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=992.1。

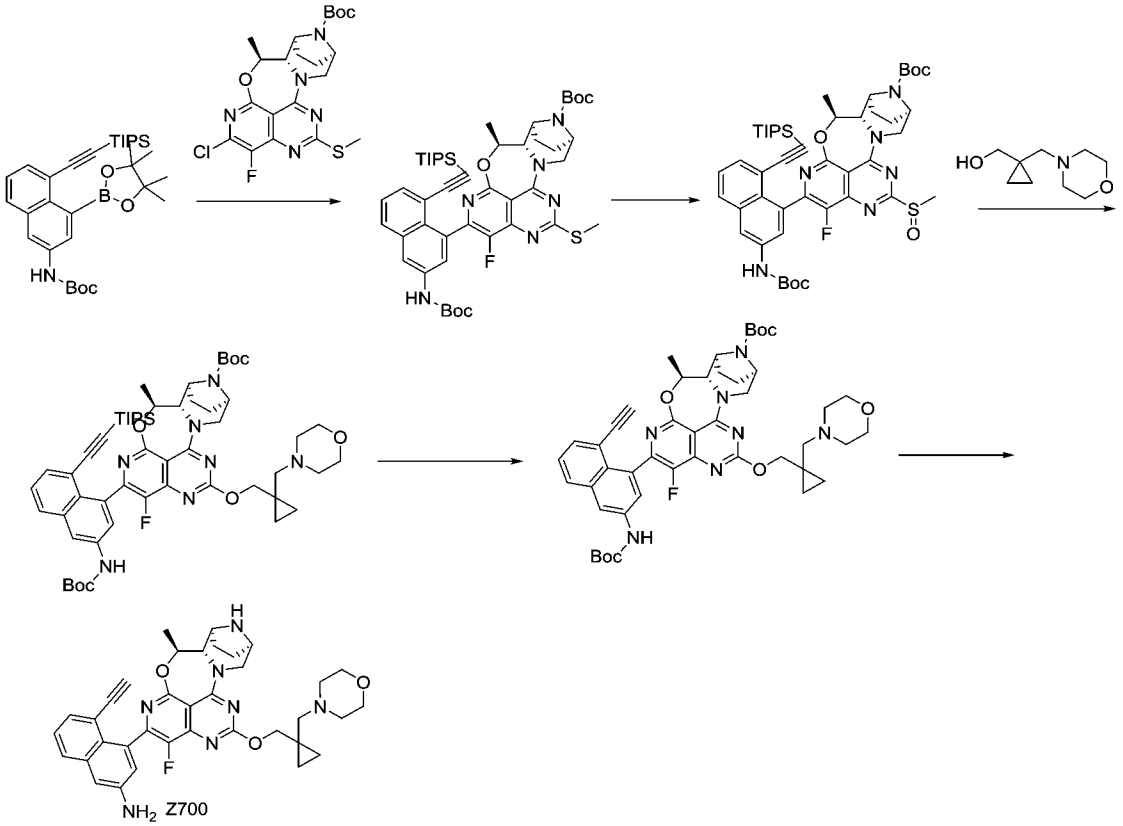
【1061】 步驟四：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(50 mg, 0.050 mmol)，氟化銫(76.54 mg, 0.504 mmol)和 *N*, *N*-二甲基甲醯胺(2 mL)的混合溶液在室溫條件下攪拌 2 個小時。向反應液中加入水(10 mL)並用乙酸乙酯(15 mL X2)萃取。有機相

用飽和食鹽水(15 mLX3)洗後，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(30 mg, 0.036 mmol, 收率 71.22%)，黃色油狀液體。ES-API: $[M+H]^+$=835.1。

【1062】 步驟五：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(30 mg, 0.036 mmol)溶於甲醇(2 mL)，並冷卻至 0℃。向上述溶液中加入氯化氫的二氧六環溶液(4 M, 1 mL)，反應在 0℃條件下攪拌 2 個小時。反應液濃縮後重新用二氯甲烷(3 mL)溶解並用氨的甲醇溶液(7 M)鹼化至鹼性(pH 值為 8)。所得溶液濃縮後，粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到 5-乙炔基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2R)-2-氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚-2-基)萘-2-胺 (5-ethynyl-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R)-2-fluoro-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-2-amine) (Z699, 9 mg, 0.014 mmol, 收率 39.45%)，白色固體。ES-API:

$[M+H]^+$=636.2。

【1063】 實施例 90 合成 5-乙炔基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-胺(Z700)



【1064】 步驟一：向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(700 mg, 1.452 mmol)和(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-5-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(700 mg, 1.274 mmol)的四氫呋喃(30 mL)和水(5 mL)中加入磷酸鉀(1.23 g, 5.80 mmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(158 mg,

0.218 mmol)，氮氣鼓泡並在 80℃下油浴反應 3 小時。反應完畢，乙酸乙酯(30 mLX2)和飽和食鹽水(30 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析 (0-4%甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a ,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(900 mg, 收率 71.29%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=869.2。

【1065】 步驟二：在 0ºC 下，向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a ,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(800 mg, 0.920 mmol)的二氯甲烷 (15 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(206.5 mg, 1.197 mmol)。室溫攪拌 1 小時。用飽和亞硫酸鈉淬滅並用二氯甲烷(100 mLX2)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥並濃縮得到粗品，將其通過矽膠柱層析(0-10% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a ,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(700 mg, 收率 85.92%)，為白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=885.3。

【1066】 步驟三：0℃下，向含有(1-(嗎啉甲基)環丙基)甲醇(460 mg,

2.686 mmol)的四氫呋喃(10.0 mL)溶液中加入氫化鈉(268.6 mg, 6.71 mmol)，該溫度下攪拌 10 分鐘後，再加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a ,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(830 mg, 0.938 mmol) 四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 10 分鐘，室溫下攪拌 0.5 小時。反應結束後，用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析 (0-5% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-14-羧酸酯(900 mg, 收率 96.73)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=993.2。

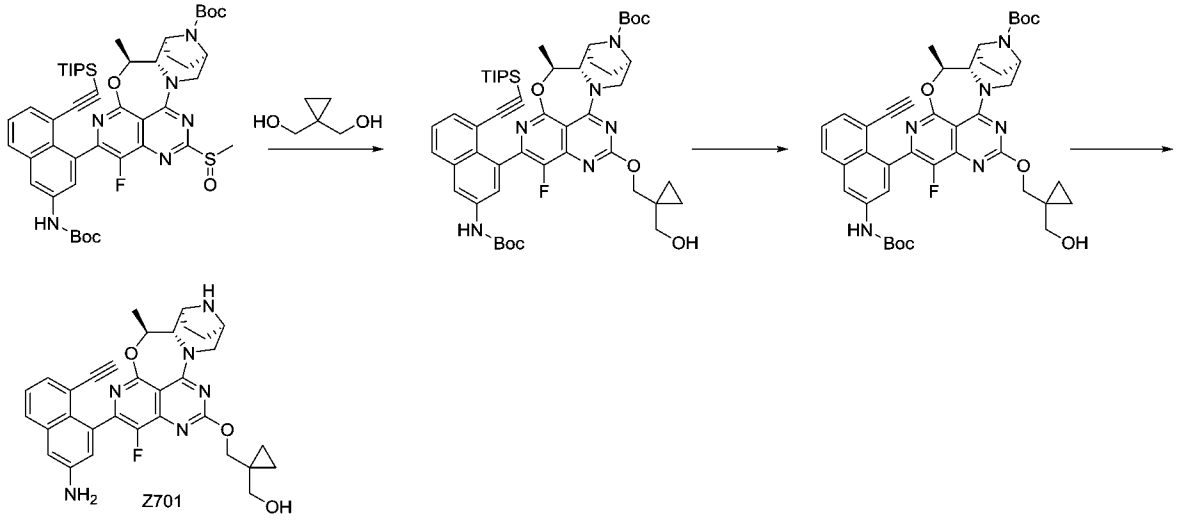
【1067】 步驟四：向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-14-羧酸酯(900 mg, 0.907 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(10.0 mL)溶液中加入氟化銫(2.75 g, 18.14 mmol)，室溫下攪拌反應 0.5 小時。反應完畢。用水淬滅反應，乙酸乙酯萃取。有機相飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾、濃縮得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨

基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉代甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(510 mg, 收率 67.26%)，黃色油。ES-API: $[M+H]^+$=836.2。

【1068】 步驟五：冰水浴下，將 4 m 鹽酸-二氧六環溶液(10.0 mL)緩慢加入到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉代甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(510 mg, 0.610 mmol)的甲醇(15.0 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min) 純化得到淡黃色固體 5-乙炔基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-胺 (5-ethynyl-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-methyl-12-((1-(morpholinomethyl)cyclopropyl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-2-amine) (Z700, 73mg, 收率:18.82%)。ES-API: $[M+H]^+$= 636.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.65-7.69 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.13 -7.00 (m, 2H), 5.39-5.34 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 2H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.69 -3.58 (m, 6H), 3.14-3.19 (m, 1H), 2.50 -2.37 (m,

6H), 2.07 -2.04 (m, 1H), 1.87 -1.76 (m, 3H), 1.58 -1.54 (m, 3H), 0.75-0.65 (m, 2H), 0.53-0.45 (m, 2H)。

【1069】 實施例 91 合成(1-((((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-8-乙炔基萘 -1- 基)-1- 氟 -5- 甲 基 -5a,6,7,8,9,10- 六 氫 -5H-4- 氧 代 -3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-12-基)氧基)甲基)環丙基)甲醇 (Z701)



【1070】 步驟一：將環丙烷-1,1-二基二甲醇(8mg,0.07mmol)溶解於無水四氫呋喃(2 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(14mg，0.34mmol)，冰浴下反應 10 分鐘，將 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(60mg,0.07mmol)的四氫呋喃(1 mL)溶液滴加到上述反應液中，常溫攪拌 30 分鐘，LCMS檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(5 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (5 mLX2)，飽和食鹽水(5 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經自動快速色譜法[(二氯甲烷：甲醇= 0%-6%)流動相]在

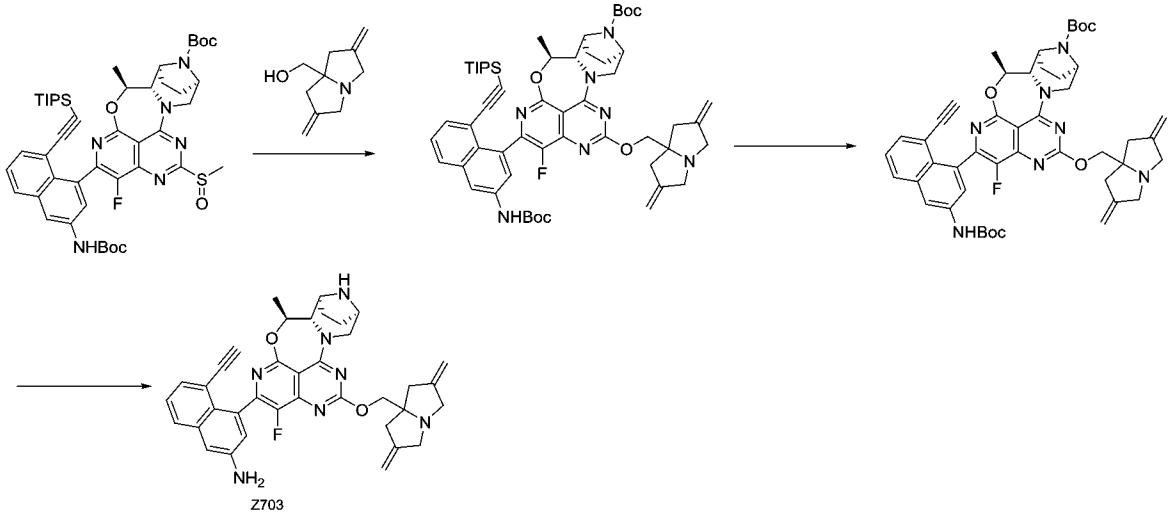
矽膠上純化得到 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-14-羧酸叔丁酯(23 mg,0.02 mmol,收率 35.6%)。ES-API: $[M+H]^+$= 923.1。

【1071】步驟二：將氟化銫(34 mg,0.20 mmol)加入到(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-14-羧酸叔丁酯(23 mg, 0.02 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液加入乙酸乙酯(5 mL)稀釋，用水(5 mLX2)，飽和食鹽水(5 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((1-(羥甲基)環丙基))甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(13 mg,0.02 mmol，收率 84.9%)。ES-API: $[M+H]^+$= 767.1。

【1072】步驟三：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(2.0 mL)緩慢加入到(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((1-(羥甲基)環丙基))甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(13 mg, 0.02 mmol)的甲醇(2.0 mL)溶液中，反應混

合物在 0℃攪拌 4 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到(1-((((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚-12-基)氧基)甲基)環丙基)甲醇((1-((((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-ethynylnaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-12-yl)oxy)methyl)cyclopropyl)methanol)(Z701, 6.14mg,0.01mmol,收率：54.2%)。ES-API: $[M+H]^+$= 567.1。

【1073】 實施例 92 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔萘-2-胺(Z703)



【1074】 步驟一：將(2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(25 mg, 0.151 mmol) 溶解於無水四氫呋喃(2 mL)，冰水浴下，加入

氫化鈉(10.85 mg, 0.452 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(50 mg, 0.056 mmol) 的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於室溫反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (5 mLX2)，飽和食鹽水(50mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經矽膠柱層析純化(二氯甲烷：甲醇=15:1)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(44 mg, 0.045 mmol, 收率 78.98%)。ES-API: $[M+H]^+$= 986.3。

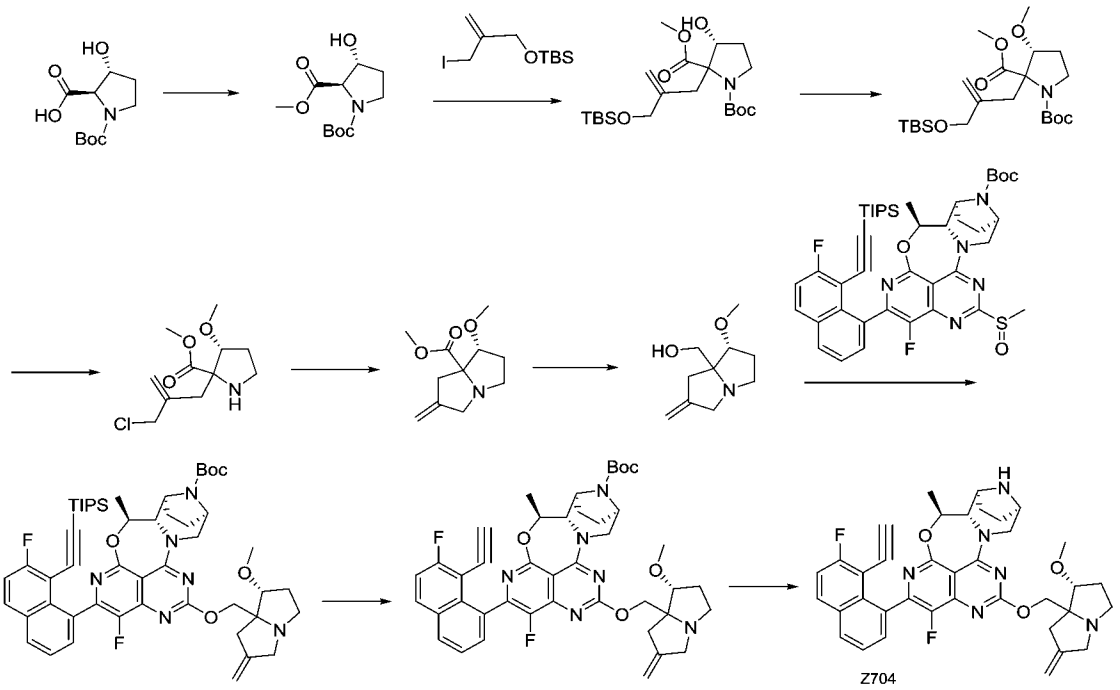
【1075】 步驟二：將氟化銫 (33.49 mg, 0.220 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(35 mg, 0.035 mmol) 的N,N-二甲基甲醯胺(1.0mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(10mL)稀釋，用水(10 mLX2)，飽和食鹽水(10 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、

濃縮得到 叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯 (28 mg, 0.034 mmol, 收率 95.08%)。ES-API: $[M+H]^+$=830.2。

【1076】 步驟三：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(1.0 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯 (25 mg, 0.030 mmol) 的乙酸乙酯(1.0mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 1)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到白色固體 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔萘-2-胺 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-dimethylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)-5-ethynylnaphthalen-2-amine)(Z703, 8 mg, 0.013 mmol, 收率 42.35%)。ES-API: $[M+H]^+$= 630.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 -7.35 (m, 1H) , 7.32 -7.26

(m, 1H) , 7.13 -7.02 (m, 2H) , 5.51 -5.27 (m, 1H), 5.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 4.53 -4.47 (m, 1H) 4.30 (s, 2H), 4.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.79 -3.75 (m, 2H), 3.67 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.37 -3.33 (m, 2H), 3.31 -2.99 (m, 2H), 2.81 -2.78 (m, 2H), 2.61 -2.57 (m, 2H), 2.03 -2.02 (m, 1H), 1.94 -1.69 (m, 3H), 1.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

【1077】 實施例 93 合成(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((1R)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z704)



【1078】 步驟一：冰水浴下，將碳酸鉀(1.79 g, 12.9 mmol)和碘甲烷(1.84 g, 12.9 mmol)加入到(2R,3R)-1-(叔丁氧羰基)-3-羥基吡咯烷-2-羧酸(1 g, 4.3 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中，室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液過濾，乙酸乙酯洗滌，濾液加入水(15 mLX3)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗滌，經無水

硫酸鈉乾燥、過濾減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=10:1)得到化合物 1-(叔丁基) 2-甲基(2R,3R)-3-羥基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.0g, 收率: 94%)。ES-API: $[M-100]^+$= 190.1。

【1079】 步驟二：氮氣保護下，1-(叔丁基) 2-甲基(2R,3R)-3-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.0 g, 4.1 mmol)溶解於無水四氫呋喃(20 mL)，降溫至-78℃，二異丙基氨基鋰溶液(6.1 mL, 12.2 mmol, 2 M 四氫呋喃溶液) 緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 1 小時，將叔丁基((2-(碘甲基)烯丙基)氧基)二甲基矽烷(2.55 g, 8.2 mmol)的無水四氫呋喃(10 mL)溶液通過注射器緩慢加到上述溶液中，反應液慢慢恢復至室溫，繼續攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，飽和氯化銨溶液(50 mL)淬滅反應，乙酸乙酯萃取 (50 mLX 3)，有機相用飽和食鹽水洗滌 (50 mLX3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=20:1)得到 1-(叔丁基)2-甲基(3R)-2-(2-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)烯丙基)-3-羥基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(450 mg, 收率: 26 %)。ES-API: $[M-55]^+$= 330.3。

【1080】 步驟三：氮氣保護下，將氧化銀(4.8 g, 20.9 mmol)和碘甲烷(3.0 g, 20.9 mmol)加入到 1-(叔丁基)2-甲基(3R)-2-(2-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)烯丙基)-3-羥基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(450 mg, 1.1 mmol)的乙腈(10 mL)溶液中，室溫攪拌 48 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液過濾，乙酸乙酯洗滌，濾液減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=15:1)得到 1-(叔丁基)2-甲基

(3R)-2-(2-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)烯丙基)-3-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(340 mg, 收率: 73%)。ES-API: $[M-100]^+$= 344.2。

【1081】 步驟四：室溫下，將氯化亞碸(15 mL)緩慢加入到 1-(叔丁基)2-甲基(3R)-2-(2-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)甲基)烯丙基)-3-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(340 mg, 0.76 mmol)的二氯甲烷(7 mL)溶液中，室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=10:1)得到得到(3R)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-3-甲氧基吡咯烷-2-羧酸甲酯(189 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 248.2。

【1082】 步驟五：室溫下，將碳酸氫鈉(320 mg, 3.8 mmol)和碘化鉀(13 mg, 0.076 mmol)加入到(3R)-2-(2-(氯甲基)烯丙基)-3-甲氧基吡咯烷-2-羧酸甲酯(189 mg, 0.76 mmol)的乙腈(5 mL)溶液中，室溫攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液過濾，乙腈洗滌，濾液減壓濃縮得到粗品 (1R)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(161 mg, 收率:100 %)。ES-API: $[M+H]^+$=212.2。

【1083】 步驟六：氮氣保護下，(1R)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(161 mg, 0.76 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，混合物置於冰水浴中，四氫鋁鋰溶液(1.5 mL, 1.5 mmol, 1 M 四氫呋喃溶液) 緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，加入十水硫酸鈉(500 mg)淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾，濾液減壓濃縮得到((1R)-1-甲氧基-6-亞

甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(129 mg, 收率: 92 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 184.1。

【1084】 步驟七：將((1R)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(24 mg, 0.13 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(16 mg, 0.39 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(102 mg, 0.13 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於室溫反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經矽膠柱層析純化(二氯甲烷：甲醇=15:1)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((1R)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(30 mg, 收率: 26%)。ES-API: $[M+H]^+$= 907.2。

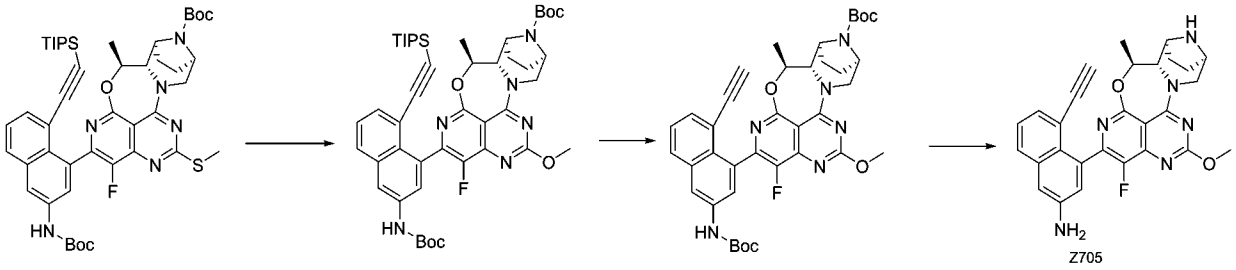
【1085】 步驟八：將氟化銫(50 mg, 0.33 mmol)加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((1R)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯烷-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(30 mg, 0.033 mmol)的 N,N-二甲基

甲醯胺(1.5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((1R)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(25 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 751.2。

【1086】 步驟九：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((1R)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(25 mg, 0.033 mmol)的乙腈(1 mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾, 殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((1R)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((1R)-1-methoxy-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-

pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene)(Z704, 3.3 mg, 收率:16%)。ES-API: $[M+H]^+$= 651.2。

【1087】 實施例 94 合成 5-乙炔基-4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-甲氧基-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-胺(Z705)



【1088】 步驟一：將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(80 mg, 0.092 mmol)溶解於甲醇(1.5 mL)和二氯甲烷(1.0 mL)，冰水浴下，加入間氯過氧苯甲酸(48 mg, 0.27 mmol)，冰水浴下反應 60 分鐘，將甲醇鈉(2 mg, 0.02 mmol)加到上述反應液中，於室溫反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入二氯甲烷(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品，粗品用矽膠柱層析純化(流動相，石油醚：乙酸乙酯=20:1)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-甲氧基-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧

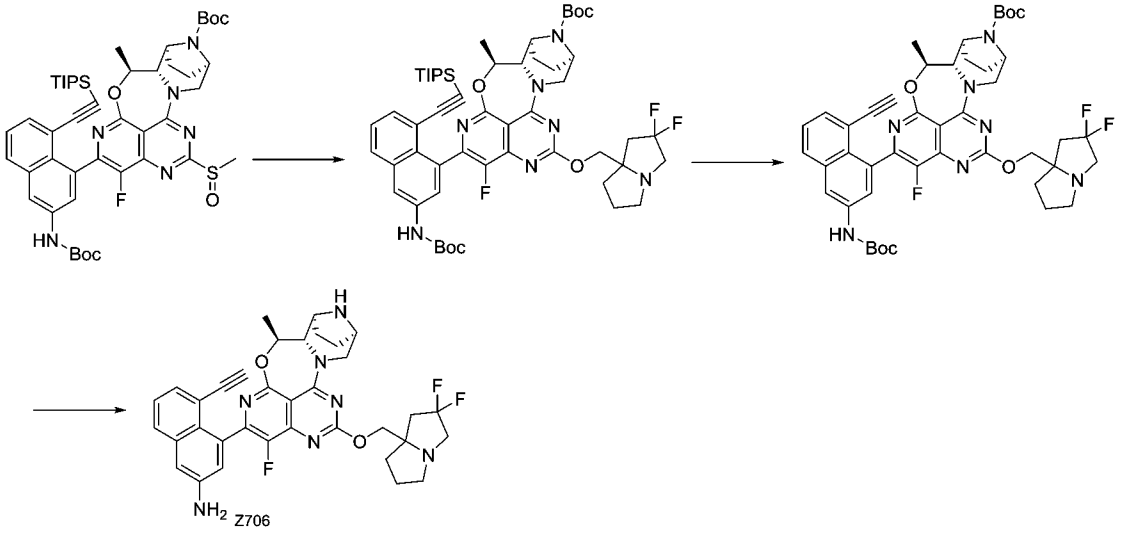
酸鹽(30 mg, 收率: 38%)。ES-API: $[M+H]^+$=853.3。

【1089】 步驟二：將氟化銫(53 mg, 0.35 mmol)加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-甲氧基-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(30 mg, 0.035 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-甲氧基-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(24.5 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$=697.1。

【1090】 步驟三：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-甲氧基-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(24.5 mg, 0.035 mmol)的甲醇(2 mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)(色譜條件：15mL-35-85-13min)純化得到淡黃色固體 5-乙炔基-4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-甲氧基-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-胺(5-ethynyl-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-

12-methoxy-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-2-amine)(Z705, 3.4 mg, 收率: 19 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 497.2。

【1091】 實施例 95 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(Z706)



【1092】 步驟一：將(2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(45 mg, 0.2542 mmol)溶解於無水四氫呋喃(15 mL)，冰水浴下加入氫化鈉(25.4 mg, 0.6356 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(112.0mg, 0.127mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液滴加到上

述反應液中，室溫反應 30 分鐘。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(80 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (15 mLX 2)，飽和食鹽水(60 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11, 13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(180mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 998.3。

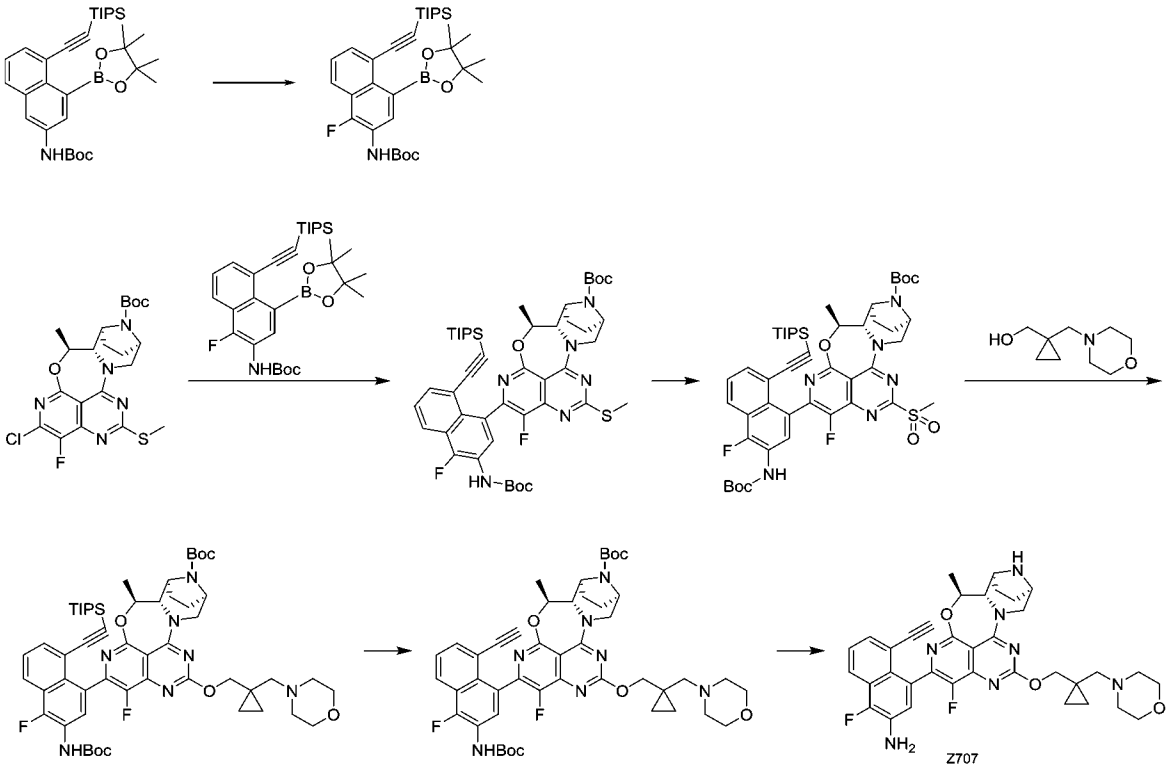
【1093】 步驟二：將氟化銫(900 mg, 5.921 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(180mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(60 mL)稀釋，用水(15 mLX 2)，飽和食鹽水(60 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(110mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 842.2。

【1094】 步驟三：冰水浴下，將 4 M 鹽酸/二氧六環溶液(5 mL)緩

慢加入到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(110mg, 粗品)的乙腈(10.0mL)溶液中，反應混合物在 0°C 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到淡黃色固體 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-ethynylnaphthalen-2-amine(Z706, 3.06mg, 5 步總收率 18.2%)。ES-API: $[M+H]^+$= 642.2。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.69-7.66(m, 1H), 7.41-7.25 (m, 2H), 7.14-7.00 (m, 2H), 5.43-5.40 (m, 1H), 4.60-4.10(m, 4H), 3.82-3.72(m, 2H), 3.41-3.39(m, 1H), 3.25-2.84(m, 4H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.60-2.56(m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.21-1.84 (m, 8H), 1.59-1.56 (m, 3H)。

【1095】 實施例 96 合成 5-乙炔基-3-氟-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8 ,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-胺(Z707)



【1096】 步驟一：將 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)鹽(354 mg, 1 mmol)加入到叔丁基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸酯(550 mg, 1 mmol)的乙腈(40 mL)溶液中，反應液室溫攪拌 8 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱層析純化(石油醚/ 乙酸乙酯= 0 ~ 1 %)得到淡黃色固體叔丁基(1-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸酯(148 mg, 收率: 26 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 568.3。

【1097】 步驟二：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (80 mg, 0.166 mmol)，(1-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-5-((三異丙基甲矽烷

基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(90 mg, 0.159 mmol)溶於四氫呋喃(5 mL)和水(1 mL)中。向上述溶液中加入甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (12.09 mg, 0.017 mmol)和磷酸鉀(105.70 mg, 0.498 mmol)，加入完畢後，反應在 65 ℃條件下攪拌 5 個小時。反應完畢後，向反應液中加入水(15 mL)並用乙酸乙酯(15 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥後過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(35 mg, 0.039 mmol, 收率 23.77%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 887.3。

【1098】 步驟三：將叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(35 mg, 0.039 mmol)溶於二氯甲烷(3 mL)。室溫條件下，向上述溶液中加入間氯過氧苯甲酸(純度85%, 24.03 mg, 0.118 mmol)。加入完畢後，反應在室溫條件下攪拌 1 個小時。向反應液中加入飽和硫代硫酸鈉溶液(2 mL)，並用二氯甲烷(3 mLX3)萃取。有機相合併後依次用飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)和飽和氯化鈉(10 mL)洗滌。有機相經無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟-

8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (35 mg, 0.038 mmol, 收率 96.53%)。淺黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 919.3。

【1099】 步驟四：將(1-(嗎啉甲基)環丙基)甲醇(3 mg, 0.018 mmol)溶於四氫呋喃(1 mL)中並冷卻至 0℃。氮氣氛圍下，向上述溶液中加入氫化鈉(60%, 3.05 mg, 0.076 mmol)並攪拌 30 分鐘。而後，向上述溶液中緩慢加入丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(35 mg, 0.038 mmol)並在 0℃條件下攪拌 2 個小時。向反應液中加入水(2 mL)淬滅反應並用乙酸乙酯(5 mLx3)萃取。有機相用飽和食鹽水(5 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(30 mg, 粗品)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=1010.3。

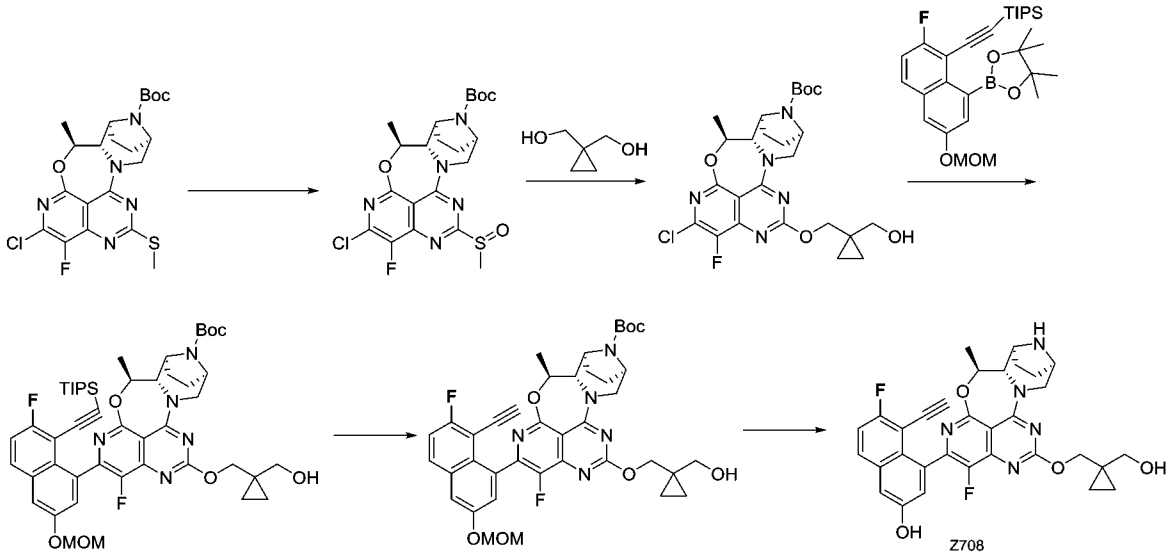
【1100】 步驟五：叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(30 mg,

粗品)，氟化銫(45.10 mg, 0.297 mmol)和 *N*, *N*-二甲基甲醯胺(1 mL)的混合溶液在室溫條件下攪拌 2 個小時。向反應液中加入水(5 mL)並用乙酸乙酯(5 mL X2)萃取。有機相用飽和食鹽水(10 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基-4-氟萘基-1-基)-1-氟代-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(25 mg, 粗品)，黃色油狀液體。ES-API: $[M+H]^+$=854.2。

【1101】 步驟六：叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基-4-氟萘基-1-基)-1-氟代-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(25 mg, 粗品)溶於甲醇(1 mL)，並冷卻至 0℃。向上述溶液中加入氯化氫的二氧六環溶液(4 M, 1 mL)，反應在 0℃條件下攪拌 2 個小時。反應液濃縮後重新用二氯甲烷(2 mL)溶解並用氨的甲醇溶液(7 M)鹼化至 pH = 8。所得溶液濃縮後，粗品用製備 HPLC(甲酸法 1)得到 5-乙炔基-1-氟-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8 ,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-胺(5-ethynyl-3-fluoro-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-methyl-12-((1-(morpholinomethyl)cyclopropyl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)naphthalen-2-amine)(Z707,

1.5 mg, 0.002 mmol, 二甲酸鹽, 三步收率 5%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$=654.2。

【1102】 實施例 97 合成 5-乙炔基-6-氟-4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲基壬萘酚[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-醇(Z708)



【1103】 步驟一：向圓底燒瓶中加入叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽 (100 mg, 0.21 mmol) 和二氯甲烷(3 mL)。冷至 0 度，向反應液中加入間氯過氧苯甲酸(54 mg, 0.31 mmol)。反應在室溫下攪拌 1 小時。向反應液加入飽和碳酸氫鈉(30 mL)。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘

[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(98 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=498.2

【1104】 步驟二：向圓底燒瓶中加入 60%鈉氫(33 mg, 1.38 mmol)和四氫呋喃(6 mL)。將之冷至 0 度，向上述反應液中加入環丙烷-1,1-二醯二甲醇(121 mg, 1.18 mmol)的無水四氫呋喃(1 mL)溶液。室溫下反應 10 分鐘。反應液冷至 0 度，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(98 mg, 粗品)加到反應液中，於室溫下反應 0.5 小時。向反應液加入水(30 mL)。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮。殘餘物通過快速矽膠柱(0-30%乙酸乙酯/石油醚)純化得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-氯-1-氟-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(40 mg, 收率 37%)。ES-API: $[M+H]^+$=536.2。

【1105】 步驟三：向圓底燒瓶中加入叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-氯-1-氟-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(40 mg, 0.075 mmol)，((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(76 mg, 0.15 mmol)、甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(5 mg, 0.007 mmol)，磷酸鉀(47 mg, 0.22 mmol)，四氫呋喃(3 mL)和水(0.6 mL)。在氮氣保護下，體系於 80℃ 微波反應

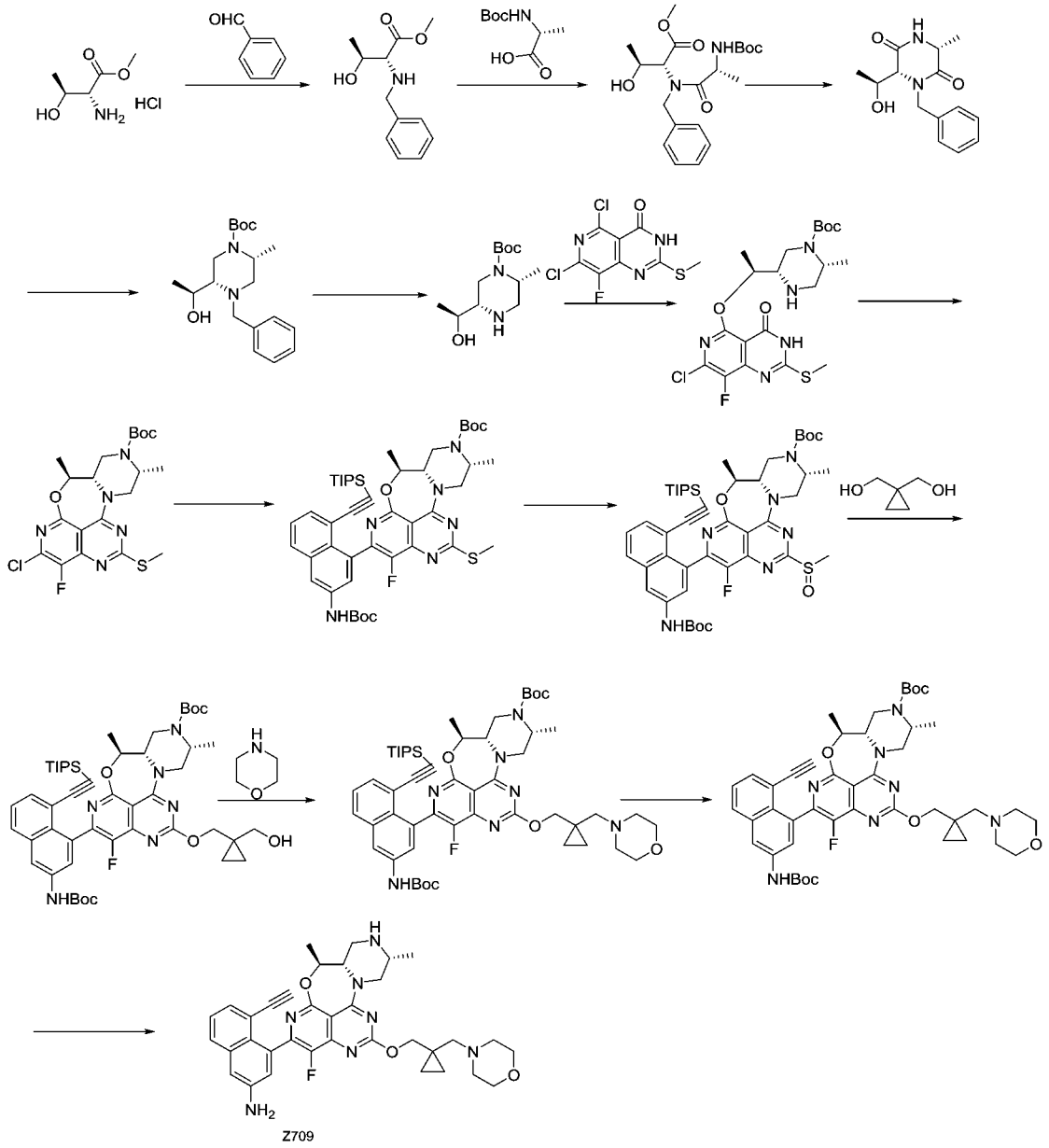
器中加熱 40 分鐘。向反應液中加入水(30 mL)，用乙酸乙酯萃取(30 mLX3)，有機相無水硫酸鈉乾燥後過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-50%)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(35 mg, 收率 53%)。ES-API: $[M+H]^+$=886.2。

【1106】 步驟四：向圓底燒瓶中加入叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(35 mg, 0.039 mmol)，氟化銫(60 mg, 0.39 mmol)和 N, N-二甲基甲醯胺(2 mL)。反應在室溫下攪拌 1 小時。向反應液中加入水(30 mL)，用乙酸乙酯萃取(30 mLx3)，有機相用飽和食鹽水(30 mLX2)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(25mg, 收率 86%)。ES-API: $[M+H]^+$=730.2。

【1107】 步驟五：將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞

甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(25mg, 0.034 mmol)溶於乙腈(2 mL)中。將溶液冷至 0 度，向其中加入 4*M* 的氯化氫/二氧六環溶液(2 mL, 8 mmol)。反應在 5 度下攪拌 1 小時。反應液在 40 度下濃縮乾，粗品用製備 HPLC 純化(碳酸氫銨法 1)得到 5-乙炔基-6-氟-4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲基壬萘酚[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-醇(5-ethynyl-6-fluoro-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((1-(hydroxymethyl)cyclopropyl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)naphthalen-2-ol) (Z708, 4mg, 收率 20%)。^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD): 7.85-7.80 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.22-7.11 (m, 1H), 5.42-5.38 (m, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.76-3.52 (m, 3H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 3H), 1.59-1.56 (m, 3H), 1.40-1.25 (m, 2H), 0.67-0.60 (m, 4H).ES-API: $[M+H]^+$=586.1。

【1108】 實施例 98 合成 5-乙炔基-4-((5S, 5aS, 8R)-1-氟-5,8-二甲基-11-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5,5a,6,7,8,9-六氫-4-氧雜-3,7,9a,10,12-五氮雜苯并[4,5]環庚[1,2,3-de]萘-2-基)萘-2-胺(Z709)



【1109】 步驟一：D-蘇氨酸甲酯鹽酸鹽(4.5 g, 26.53 mmol)溶於甲醇(50 mL)在 0 °C 下加入苯甲醛(2.82 g, 26.53 mmol)，反應在 0 °C 攪拌 10 分鐘，然後在室溫下攪拌 6 小時。反應液冷卻到 0 °C，分批加入硼氫化鈉(1.5 g, 39.80 mmol)，反應在室溫下攪拌 18 小時。反應液用飽和氯化銨溶液(30 mL)和水(30 mL)淬滅，用乙酸乙酯(60 mL×3)萃取。混合有機相用飽和食鹽水(50 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-20%)得到目標產物苄基-D-蘇氨酸甲酯(5.0g, 收率 84.4%)，

無色液體。ES-API: $[M+H]^+$= 224.0。

【1110】 步驟二：N-(叔丁氧羰基)-D-丙氨酸(8.47 g, 44.79 mmol)和 N-甲基嗎啉(4.53 g, 44.79 mmol)溶於四氫呋喃(80 mL)，在 0 °C 下滴加氯甲酸異丁酯(4.59 g, 33.59 mmol)，反應緩慢升到室溫在室溫下攪拌 1 小時。反應液冷卻到 0 °C，加入苄基-D-蘇氨酸甲酯(5.0 g, 22.39 mmol)和 N-甲基嗎啉(3.40 g, 33.59 mmol)的四氫呋喃(20 mL)溶液，反應在室溫下攪拌 48 小時。反應液加入乙酸乙酯(200 mL)，依次用 1N 稀鹽酸(100 mL ×2)，飽和碳酸氫鈉溶液(60 mL)，飽和食鹽水(60 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-30%)得到目標產物 N-苄基-N-(叔丁氧羰基)-D-丙氨酸基)-D-蘇氨酸甲酯(2.3 g, 收率 26.0%)，無色液體。ES-API: $[M+H]^+$= 395.2。

【1111】 步驟三：N-苄基-N-(叔丁氧羰基)-D-丙氨酸基)-D-蘇氨酸甲酯(2.3 g, 5.83 mmol)溶於二氯甲烷(25 mL)加入三氟乙酸(5 mL)，反應在室溫下攪拌 2 小時。反應液減壓濃縮，加入二氯甲烷(20 mL)，用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化，反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液用二氯甲烷(50 mL)萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-70%)得到目標產物(3R，6R)-1-苄基-6-((S)-1-羥乙基)-3-甲基哌嗪-2,5-二酮(1.2 g, 收率 78.5%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 263.1。

【1112】 步驟四：(3R，6R)-1-苄基-6-((S)-1-羥乙基)-3-甲基哌嗪-2,5-二酮(850 mg, 3.24 mmol)溶於乙二醇二甲醚(50 mL)，在氮氣保

護下 0 °C 加入硼氫化鈉(1.23 g, 32.40 mmol)，然後緩慢滴加三氟化硼乙醚(2.76 g, 19.44 mmol)，反應液加熱回流 4 小時。反應液冷卻到 0 °C，緩慢加入甲醇(40 mL)，然後滴加濃鹽酸(17 mL)，反應液加熱回流 70 分鐘。反應液冷卻到 0 °C，用 5M 氫氧化鈉水溶液調 pH 至 10，加入二氯甲烷(40 mL)和二碳酸二叔丁酯(1.06 g, 4.86 mmol)，反應在室溫下攪拌 30 分鐘。反應液用二氯甲烷(50 mL)萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-20%)得到目標產物(2R, 5S)-4-苄基-5-((S)-1-羥乙基)-2-甲基呱嗪-1-羧酸叔丁酯 (920 mg, 收率 84.9%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 335.2。

【1113】 步驟五：(2R, 5S)-4-苄基-5-((S)-1-羥乙基)-2-甲基呱嗪-1-羧酸叔丁酯(500 mg, 1.50 mmol)溶於甲醇(15 mL)和 7M 氨甲醇溶液(1.5 mL)，加入 10%鈀碳 (200 mg)，反應在氫氣球下室溫攪拌 18 小時。反應液用矽藻土過濾，濾餅用甲醇洗滌，濾液濃縮得到目標產物(2R, 5S)-5-((S)-1-羥乙基)-2-甲基呱嗪-1-羧酸叔丁酯(365 mg, 收率 100%)，無色液體。ES-API: $[M+H]^+$= 245.1。

【1114】 步驟六：(2R, 5S)-5-((S)-1-羥乙基)-2-甲基呱嗪-1-羧酸叔丁酯(365 mg, 1.49 mmol)溶於四氫呋喃(25 mL)，在 0 °C 加入 60%氫化鈉(299 mg, 7.47 mmol)，反應在 0 °C 攪拌 30 分鐘後，加入 5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(544 mg, 1.94 mmol)，反應在室溫下攪拌 18 小時。反應液加入飽和氯化銨溶液(4 mL)和水(10 mL)，用乙酸乙酯(60 mL×2)萃取。混合有機相用飽

和食鹽水(30 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮得到目標產物(2R, 5S)-5-((S)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-2-甲基呱嗪-1-羧酸叔丁酯(728 mg, 收率 100%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 488.0。

【1115】 步驟七：(2R, 5S)-5-((S)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-2-甲基呱嗪-1-羧酸叔丁酯(728 mg, 1.49 mmol)和二異丙基乙胺(964 mg, 7.46 mmol)溶於二氯甲烷(15 mL)，室溫下加入 1-丙基磷酸酐 50%乙酸乙酯溶液(2.85 g, 4.48 mmol)，反應在室溫下攪拌 3 小時。反應液加入二氯甲烷(30 mL)，依次用水(20 mL×2)，飽和食鹽水(20 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-20%)得到目標產物(5S, 5aS, 8R)-2-氯-1-氟-5,8-二甲基-11-(甲硫基)-5a,6,8,9-四氫-4-氧代-3,7,9a,10,12-五氮雜苯并[4,5]環庚[1,2,3-de]萘-7(5H)-羧酸叔丁酯 (500 mg, 收率 71.3%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 470.1。

【1116】 步驟八：(5S, 5aS, 8R)-2-氯-1-氟-5,8-二甲基-11-(甲硫基)-5a,6,8,9-四氫-4-氧代-3,7,9a,10,12-五氮雜苯并[4,5]環庚[1,2,3-de]萘-7(5H)-羧酸叔丁酯(100 mg, 0.21 mmol)和(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼環戊烷-2-基)-5-(三異丙基矽基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(117 mg, 0.21 mmol)的四氫呋喃(5 mL)和水(1 mL)中加入磷酸鉀(136 mg, 0.64 mmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (12 mg, 0.017 mmol)，置換氮氣 3

次後在 80°C 下反應 3 小時。反應液加入乙酸乙酯(60 mL)，用飽和食鹽水(30 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-25%)得到目標產物(5S, 5aS, 8R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5,8-二甲基-11-(甲硫基)-5a,6,8,9-四氫-4-氧代-3,7,9a,10,12-五氮雜苯并[4,5]環庚[1,2,3-de]萘-7(5H)-羧酸叔丁酯(80 mg, 收率 43.9%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=857.2。

【1117】 步驟九：(5S, 5aS, 8R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5,8-二甲基-11-(甲硫基)-5a,6,8,9-四氫-4-氧代-3,7,9a,10,12-五氮雜苯并[4,5]環庚[1,2,3-de]萘-7(5H)-羧酸叔丁酯(80 mg, 0.093 mmol)溶於二氯甲烷 (10 mL)，在室溫下加入間氯過氧苯甲酸(28 mg, 0.14 mmol)，反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液加入二氯甲烷(20 mL)，依次用飽和硫代硫酸鈉(2 mL)，飽和碳酸氫鈉(5 mL)，飽和食鹽水(5 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到目標產物(5S, 5aS, 8R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5,8-二甲基-11-(甲基亞磺醯基)-5a,6,8,9-四氫-4-氧雜-3,7,9a,10,12-五氮雜苯并[4,5]環庚[1,2,3-de]萘-7(5H)-羧酸叔丁酯(80 mg, 收率 98.2%)，淡黃色固體。ES-API:$[M+H]^+$=873.3。

【1118】 步驟十：1,1-環丙二甲醇(37 mg, 0.37 mmol)溶於四氫呋喃(8 mL)，在 0℃ 下加入 60%氫化鈉(11 mg, 0.28 mmol)，反應在該溫度下攪拌 30 分鐘後滴加(5S, 5aS, 8R)-2-((3-(叔丁氧羰基)氨基)-8-

((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5,8-二甲基-11-(甲基亞磺醯基)-5a,6,8,9-四氫-4-氧雜-3,7,9a,10,12-五氮雜苯并[4,5]環庚[1,2,3-de]萘-7(5H)-羧酸叔丁酯(80 mg, 0.092 mmol)的四氫呋喃溶液(2 mL)，反應該溫度下攪拌 30 分鐘。反應液加入乙酸乙酯(40 mL)，依次用水(10 mL)，飽和食鹽水(15 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-50%)得到目標產物(5S,5aS,8R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-11-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5,8-二甲基-5a,6,8,9-四氫-4-氧雜-3,7,9a,10,12-五氮雜苯并[4,5]環庚[1,2, 3-de]萘-7(5H)-羧酸叔丁酯(50 mg, 收率 59.9%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=911.3。

【1119】 步驟十一：(5S,5aS,8R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-11-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5,8-二甲基-5a,6,8,9-四氫-4-氧雜-3,7,9a,10,12-五氮雜苯并[4,5]環庚[1,2, 3-de]萘-7(5H)-羧酸叔丁酯(50 mg, 0.055 mmol)和二異丙基乙胺(35 mg, 0.275 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)，在 0℃下滴加甲磺醯氯(19 mg, 0.165 mmol)的四氫呋喃(0.5 mL)，反應在該溫度下攪拌 1 小時後滴加嗎啉(96 mg, 1.10 mmol)和碳酸鉀(61 mg, 0.44 mmol)，反應在 50℃攪拌 24 小時。反應液加入乙酸乙酯(40 mL)，依次用水(10 mL)，飽和食鹽水(15 mL×3)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用薄層層析純化(二氯甲烷/甲醇=25∶1)得到目標產物(5S,5aS,8R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)

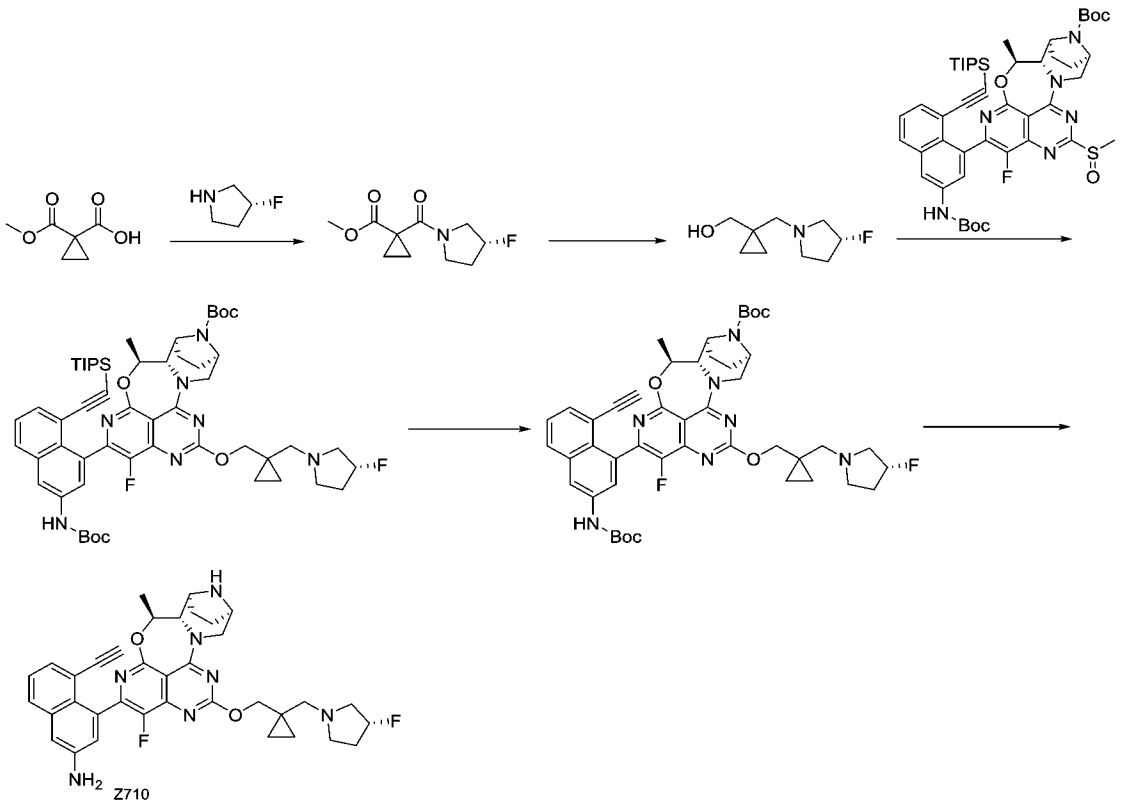
氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5,8-二甲基-11-((1-(嗎啉代甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,8,9-四氫-4-氧代-3,7,9a,10,12-五氮雜苯并[4,5]環庚[1,2,3-de]萘-7(5H)-羧酸叔丁酯(20 mg, 收率 37.2%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$=980.3。

【1120】 步驟十二：(5S,5aS,8R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5,8-二甲基-11-((1-(嗎啉代甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,8,9-四氫-4-氧代-3,7,9a,10,12-五氮雜苯并[4,5]環庚[1,2,3-de]萘-7(5H)-羧酸叔丁酯(20 mg, 0.020 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)，室溫下加入氟化銫(31 mg, 0.20 mmol)，反應在室溫下攪拌 30 分鐘。反應液加入乙酸乙酯(25 mL)，依次用水(5 mL)，稀食鹽水(10 mL×3)，飽和食鹽水(10 mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到目標產物(5S,5aS,8R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5,8-二甲基-11-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,8,9-四氫-4-氧雜-3,7,9a,10,12-五氮雜苯并[4,5]環庚[1,2,3-de]萘-7(5H)-羧酸叔丁酯(15 mg,收率 89.2%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=824.2。

【1121】 步驟十三：(5S,5aS,8R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5,8-二甲基-11-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,8,9-四氫-4-氧雜-3,7,9a,10,12-五氮雜苯并[4,5]環庚[1,2,3-de]萘-7(5H)-羧酸叔丁酯(15 mg, 0.018 mmol)溶於乙酸乙酯(1 mL)，0 ℃下加入 4M 氯化氫 1,4-二氧六環(2 mL)，反應在室溫下攪拌 2 小時。反應液減壓濃縮。粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到目標

產物 5-乙炔基-4-((5S, 5aS, 8R)-1-氟-5,8-二甲基-11-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5,5a,6,7,8,9-六氫-4-氧雜-3,7,9a,10,12-五氮雜苯并[4,5]環庚[1,2,3-de]萘-2-基)萘-2-胺(5-ethynyl-4-((5S,5aS,8R)-1-fluoro-5,8-dimethyl-11-((1-(morpholinomethyl)cyclopropyl)methoxy)-5,5a,6,7,8,9-hexahydro-4-oxa-3,7,9a,10,12-pentaazabenzo[4,5]cyclohepta[1,2,3-de]naphthalen-2-yl)naphthalen-2-amine) (Z709, 4 mg, 收率 35.2%),白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 624.2。

【1122】 實施例 99 合成 5-乙炔基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-胺(Z710)



【1123】 步驟一：向 1-(甲氧基羰基)環丙烷-1-羧酸(1.4g,

9.713mmol)在二氯甲烷(100 mL)中的溶液中加入草醯氯(3.288 mL, 38.854 mmol)和 N,N-二甲基甲醯胺(0.05 mL)，在 0°C 下， 35°C 下攪拌反應 3 小時。濃縮反應物得到溶液。將殘餘物溶於二氯甲烷(50 mL)中，並在 0°C 下加入三乙胺(6.750 mL, 48.565 mmol)、(3R)-3-氟四氫吡咯(0.95 g, 10.685 mmol)，室溫下攪拌反應 3 小時。過濾濃縮。殘餘物採用矽膠柱層析法純化(用甲醇在二氯甲烷中洗脫=1 ：20)，得到 (R)-1-(3-氟吡咯烷-1-羰基)環丙烷-1-羧酸甲酯(650 mg, 3.020 mmol, 收率 31.09%)。ES-API: $[M+H]^+$=216.1。

【1124】 步驟二：在-20 °C 下，向(R)-1-(3-氟吡咯烷-1-羰基)環丙烷-1-羧酸甲酯(650 mg, 3.020 mmol)的四氫呋喃(15 mL)溶液中加入氫化鋰鋁(1.859 mL, 1.859 mmol, 1M 四氫呋喃溶液)。將反應物在-10°C 下攪拌 30 分鐘。用 15%氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)淬滅，並通過矽藻土過濾。濾液用無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮，得到(R)-(1-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲醇(100 mg, 0.577 mmol, 收率 62.12%)，為黃色油。ES-API: $[M+H]^+$=174.1。

【1125】 步驟三：在冰水浴條件下，將(R)-(1-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲醇(100 mg, 0.577 mmol)溶解到乾燥的四氫呋喃(5 mL)，加入 60% 氫化鈉(12.88 mg, 0.322 mmol)，氮氣保護，冰水浴下反應 10 分鐘，再加入(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(95 mg, 0.107 mmol)，反應完畢，加入

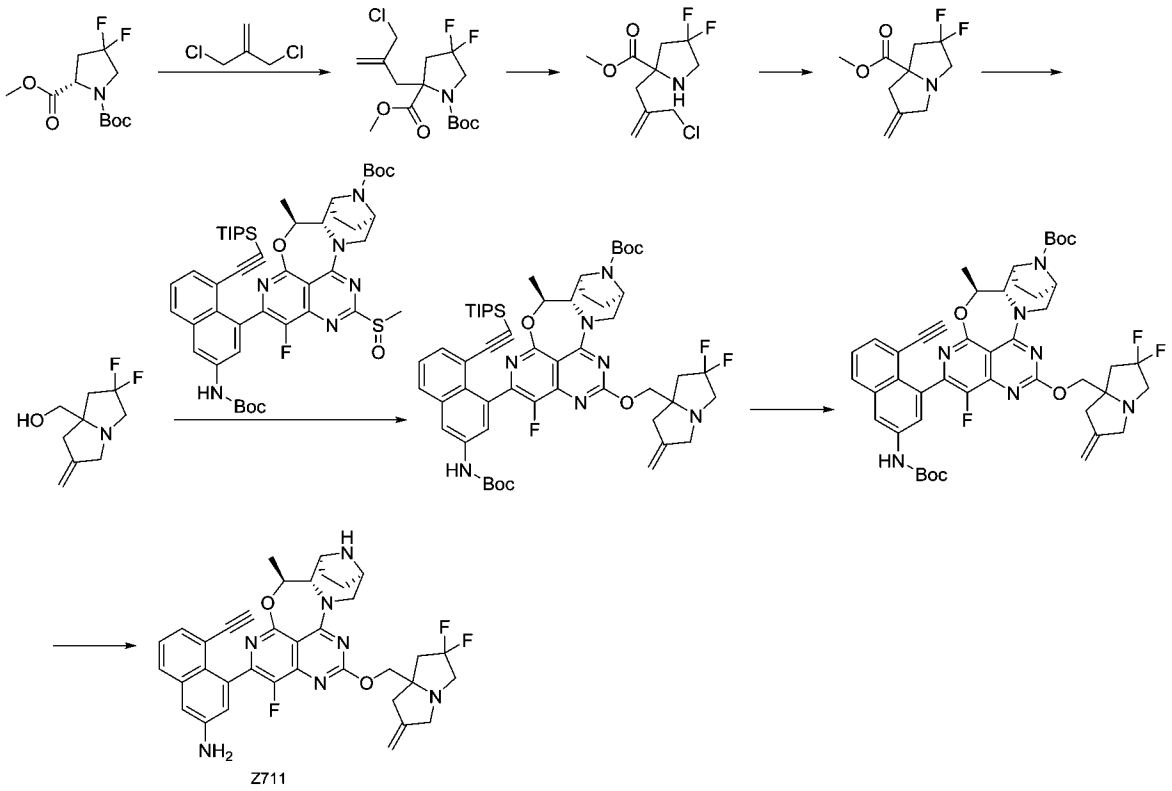
氯化銨水溶液(5 mL)，乙酸乙酯(30 mLx3)萃取，合併有機相，飽和食鹽水(30 mLx1)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，經矽膠柱色譜純化(石油醚/乙酸乙酯=1/5)得到 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-乙基)-1-氟-12-((1-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯 (30 mg, 0.030 mmol, 收率 28.2%)。ES-API: $[M+H]^+$=994.5。

【1126】步驟四：氟化銫(45.6 mg, 0.3 mmol)加入到(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-乙基)-1-氟-12-((1-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯 (30 mg, 0.030 mmol)的N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中，室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應完全，加入乙酸乙酯(20 mL)，水(15 mLX2)和飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((1-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(24.5 mg, 收率: 98 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 838.3。

【1127】步驟五：冰水浴下，將 4M 鹽酸/二氧六環溶液(2 mL)緩慢加入(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-

基)-1-氟-12-((1-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(24.5 mg, 0.029 mmol)的乙酸乙酯(1mL)溶液中，室溫攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，粗品用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)得到淡黃色固體 5-乙炔基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((1-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-胺(5-ethynyl-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((1-(((R)-3-fluoropyrrolidin-1-yl)methyl)cyclopropyl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-2-amine) (Z710, 0.9 mg, 收率: 4.9%)。ES-API: $[M+H]^+$=638.3。

【1128】 實施例 100 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(Z711)



Z711

【1129】 步驟一：氮氣保護下，將(S)-1-叔丁基 2-甲基 4,4-二氟吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1 g, 3.77 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)中，冷卻至-60℃，緩慢加入二異丙基氨基鋰(7.54 mL, 7.54 mmol)，攪拌 1 小時。隨後將 3-氯-2-氯甲基丙烯(0.71 g, 5.66 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液加入到上述溶液中，緩慢回溫至室溫，攪拌 2 小時。反應結束後，用飽和氯化銨(10 mL)溶液淬滅，乙酸乙酯(10 mLX3)萃取。有機相合併，用無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮並用快速矽膠柱(0-20%四氫呋喃/石油醚)純化，得到黃色油狀物 1-(叔丁基)2-甲基 2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4,4-二氟吡咯烷-1,2-二羧酸酯(450 mg, 收率 34%)。ES-API: [M+H$^+$-56]= 298.0。

【1130】 步驟二：冰浴條件下，將化合物 1-(叔丁基)2-甲基 2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4,4-二氟吡咯烷-1,2-二羧酸酯(450 mg, 1.27 mmol)溶於二氯甲烷(6 mL)中，加入三氟乙酸(3 mL)室溫攪拌 1 小時。反

應結束後，反應液濃縮得到 2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4,4-二氟吡咯烷-2-羧酸甲酯(320 mg, 粗品)。ES-API: [M+H$^+$]= 254.1。

【1131】 步驟三：將化合物 2-(2-(氯甲基)烯丙基)-4,4-二氟吡咯烷-2-羧酸甲酯(320 mg, 1.26 mmol)溶於乙腈(10 mL)，加入碳酸氫鈉(546 mg, 6.51 mmol)和碘化鉀(22 mg, 0.13 mmol)，室溫攪拌 1 小時。反應液加入到水(10 mL)中，用乙酸乙酯(10 mLX3)萃取，有機相合併，用無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮。殘留物用快速矽膠柱(0-50%四氫呋喃/石油醚)純化，得到黃色油狀物 2,2-二氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(220 mg, 兩步收率 78%)。ES-API[M+H$^+$]= 218.1。

【1132】 步驟四：冰浴條件下，將 1 M 氫化鋁鋰四氫呋喃溶液(0.46 mL, 0.46 mmol)加入到 2,2-二氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸甲酯(100 mg, 0.46 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液中，攪拌 1 小時。反應結束後，加入十水合硫酸鈉(2 g)淬滅，攪拌 10 分鐘，過濾濃縮得到 (2,2-二氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(85 mg, 粗品)。ES-API: [M+H$^+$]= 190.1。

【1133】 步驟五：冰浴條件下，將(2,2-二氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(72 mg, 0.38 mmol)的四氫呋喃(1 mL)加入到鈉氫(40 g, 1.00 mmol)的四氫呋喃(1 mL)溶液中，攪拌 0.5 小時。隨後加入(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘

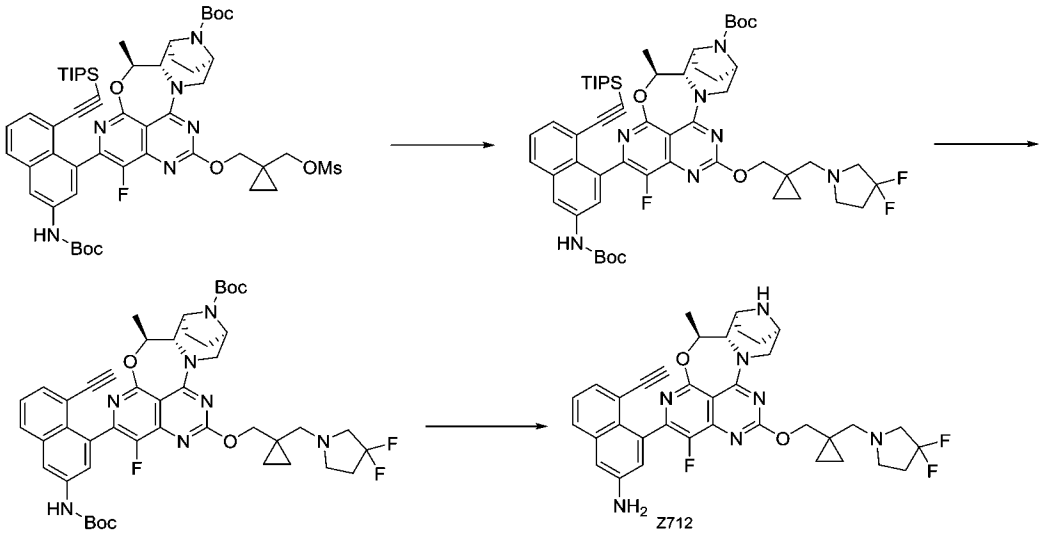
[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(112 mg, 0.13 mmol)的四氫呋喃(0.5 mL)溶液，繼續攪拌 0.5 小時。反應結束後，加入飽和氯化銨溶液(10 mL)淬滅，乙酸乙酯(10 mLX3)萃取。有機相合併，用無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮並用快速矽膠柱(0-100%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到黃色油狀物(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2,2-二氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(60 mg, 收率 47%)。ES-API[M+H$^+$]= 1010.2。

【1134】 步驟六：氮氣保護下，將化合物(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2,2-二氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(70 mg, 0.07 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)，加入氟化銫(105 mg, 0.69 mmol)，室溫攪拌 1 小時。加入乙酸乙酯(10 mL)，依次用飽和食鹽水(5 mL)和水(5 mL)洗，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮得到 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-((2,2-二氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(59 mg, 粗品)。ES-API[M+H$^+$]= 854.2。

【1135】 步驟七：將(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-

乙炔基萘-1-基)-12-((2,2-二氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(59 mg, 0.07 mmol)溶於乙酸乙酯(1 mL)，加入 4 M 鹽酸-二氧六環(2 mL)，室溫攪拌 2 小時。反應結束後，用飽和碳酸氫鈉淬滅中和至 pH = 8，二氯甲烷(4 mLX3)萃取。有機相合併，用無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮並用製備 HPLC(碳酸氫銨 1)純化，得到 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-difluoro-6-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-ethynylnaphthalen-2-amine)(Z711, 11.95 mg, 收率 26%)。ES-API[M+H$^+$]= 654.3。

【1136】 實施例 101 合成 4-(5S, 5aS, 6S, 9R)-12-(1-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲烷萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(Z712)



【1137】 步驟一：(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(((甲磺醯基)氧基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(45 mg, 0.05 mmol)溶於丙酮(2 mL)加入 3,3-二氟吡咯烷鹽酸(19 mg, 0.14 mmol)，碳酸鉀(37 mg, 0.27 mmol)，碘化鈉(3 mg, 0.02 mmol)，微波 80℃反應 1 小時，反應結束後，加入乙酸乙酯(5 mL)稀釋，水(5 mLX2)洗，氯化鈉(5 mLX2)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾、粗品經自動快速色譜法(二氯甲烷：甲醇=15:1)在矽膠上純化得到(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(15 mg, 0.01 mmol, 收率 32.9%)。ES-API: $[M/2+H]^+$= 507.1。

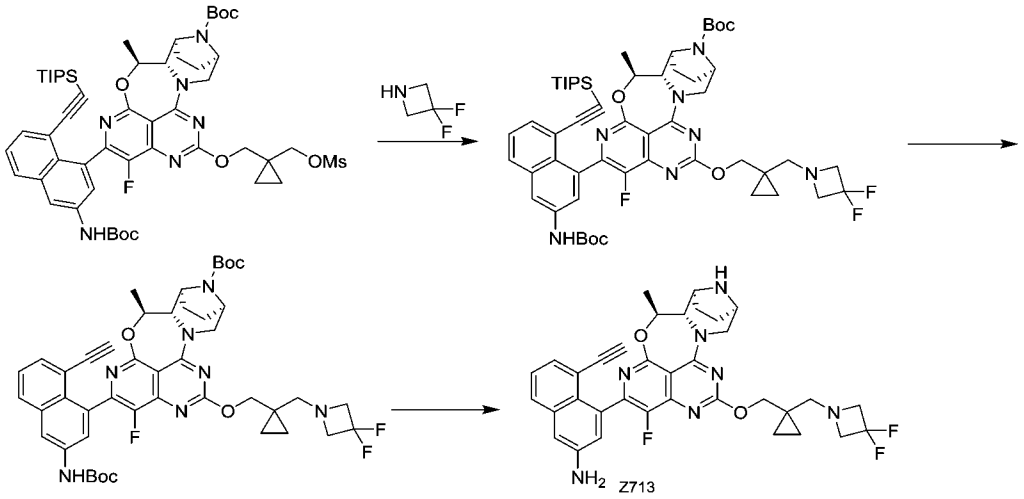
【1138】 步驟二：將氟化銫(7 mg, 0.05mmol)加入到(5S, 5aS, 6S,

9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(15 mg, 0.01 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(5 mL)稀釋，用水(4 mLX2)，飽和食鹽水(4 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-((1-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(12 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 857.2。

【1139】 步驟三：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(2.0 mL, 4M, 8.0mmol)緩慢加入到(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-((1-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(12 mg, 0.01 mmol)的乙酸乙酯(1 mL)溶液中，反應混合物在 0℃ 攪拌 3 小時。LC-MS 檢測反應完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (甲酸法 2)純化得到 4-(5S, 5aS, 6S, 9R)-12-(1-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲烷萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((3,3-difluoropyrrolidin-1-

yl)methyl)cyclopropyl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-ethynylnaphthalen-2-amine) (Z712, 0.18 mg,以上兩步收率: 2.7%, 甲酸鹽)。ES-API: $[M+H]^+$= 656.1。

【1140】 實施例 102 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((3,3-二氟氮雜環丁-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔萘-2-胺(Z713)



【1141】 步驟一:取叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80 mg, 0.080 mmol)溶於丙酮(1 mL),加入 3,3-二氟三甲叉亞胺鹽酸鹽(74.37 mg, 0.719 mmol),碳酸鉀(44.10 mg, 0.320 mmol),碘化鉀(53.05 mg, 0.320 mmol),微波 80 度反應 1 小時,反應結束後,

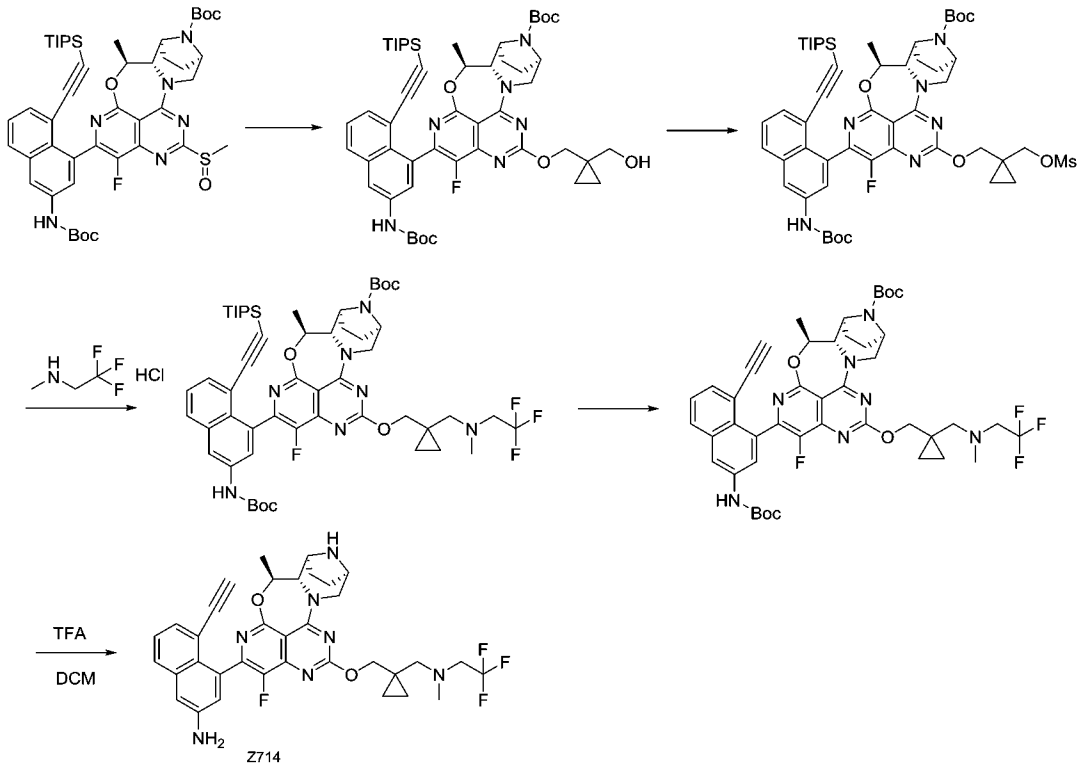
加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，水(10 mL)洗，氯化鈉(10mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾、粗品經矽膠柱層析(二氯甲烷：甲醇=15:1)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-((3,3-二氟氮雜環丁-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (50 mg, 0.050 mmol, 收率 62.69%) 。ES-API: $[M+H]^+$= 998.4。

【1142】 步驟二：將氟化銫 (33.49 mg, 0.220 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-((3,3-二氟氮雜環丁-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(35 mg, 0.035 mmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用水(10 mLX 2)，飽和食鹽水(10 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-((1-((3,3-二氟氮雜環丁-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (28 mg, 0.033 mmol, 收率 94.86%)。ES-API: $[M+H]^+$=842.3。

【1143】 步驟三：冰水浴下，將三氟乙酸(1.0 mL)緩慢加入到 叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-

((1-((3,3-二氟氮雜環丁-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (25 mg, 0.030 mmol) 的二氯甲烷(1.0 mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (甲酸法 2)純化得到白色固體 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((3,3-二氟氮雜環丁-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔萘-2-胺 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((3,3-difluoroazetidin-1-yl)methyl)cyclopropyl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-ethynylnaphthalen-2-amine) (Z713, 1.7 mg, 0.002 mmol, 收率 20.81%, 甲酸鹽)。ES-API: $[M+H]^+$= 642.2。

【1144】 實施例 103 合成 5-乙炔基-1-氟-4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-胺(Z714)



【1145】 步驟一：將 1, 1-環丙烷二甲醇(220 mg, 0.25 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(40 mg, 1.0 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(127 mg, 1.2 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於室溫反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，得到粗品經自動快速色譜法((二氯甲烷：甲醇=15:1)流動相)在矽膠上純化得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-

3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(180 mg, 收率: 78 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 923.3。

【1146】 步驟二：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(180 mg, 0.19 mmol)溶於無水二氯甲烷(5 mL)中，冰水浴下加入無水 N,N-二異丙基乙胺(76 mg, 0.6 mmol)和甲磺酸酐(102 mg, 0.6 mmol)，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入二氯甲烷(20 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉 (15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(180 mg, 收率: 92 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 1001.3。

【1147】 步驟三：將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(60 mg, 0.06 mmol)溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，加入碳酸鉀(83 mg, 0.6 mmol)和 N-甲基-2,2,2-三氟乙胺鹽酸鹽(89 mg, 0.6 mmol)，

反應混合物 50℃攪拌過夜。反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品，粗品經製備薄層層析(二氯甲烷：甲醇=30：1)純化得到化合物叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-((甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(15 mg, 收率: 24 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 1018.2。

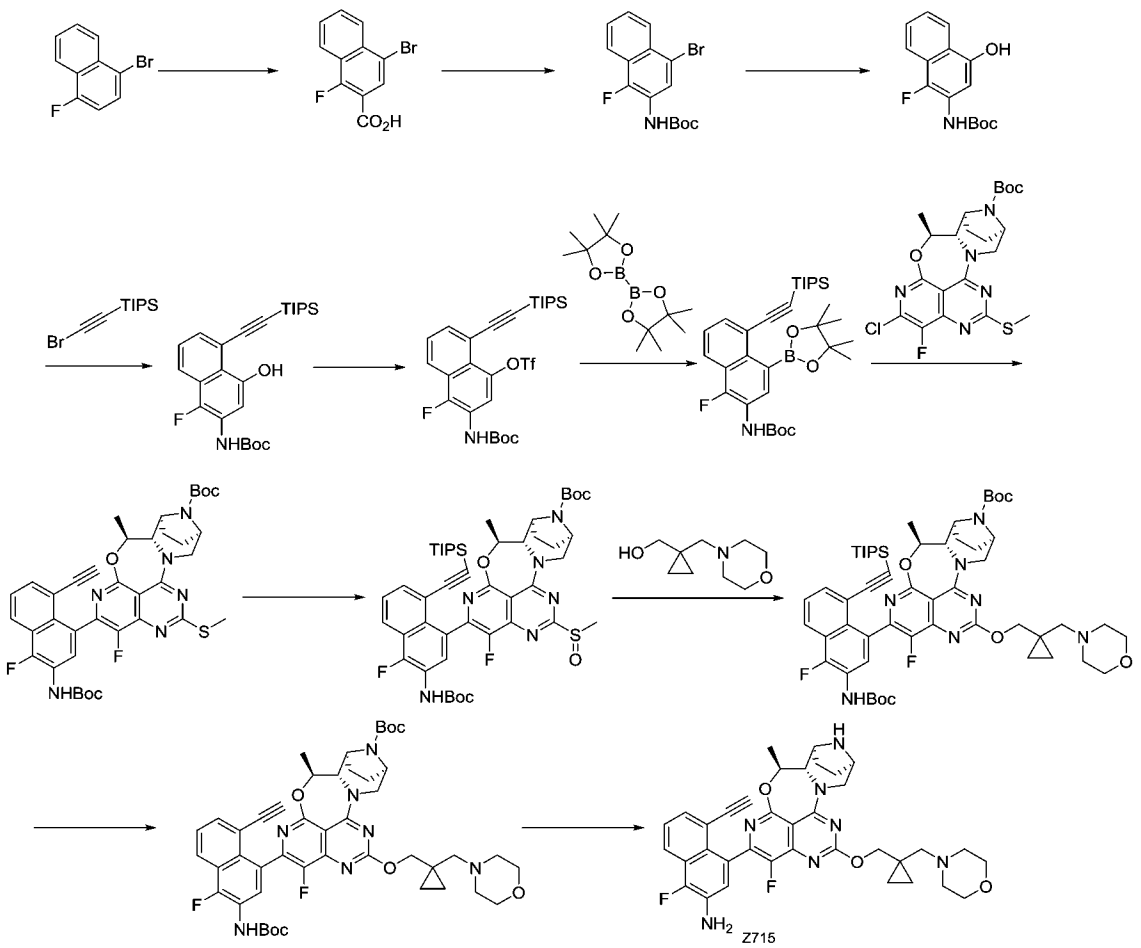
【1148】 步驟四：將氟化銫(46 mg, 0.30 mmol)加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-((甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(15 mg, 0.015 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-((甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(13 mg,收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$=862.3。

【1149】 步驟五：冰水浴下，將三氟乙酸(2 mL)緩慢加入到叔丁基

(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-((3-(叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-((甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(13 mg, 0.015 mmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到 5-乙炔基-4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-((甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-胺

(5-ethynyl-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-methyl-12-((1-((methyl(2,2,2-trifluoroethyl)amino)methyl)cyclopropyl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-2-amine) (Z714, 0.7 mg, 收率: 7 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 662.2。

【1150】 實施例 104 合成 5-乙炔基-1-氟-4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-胺(Z715)



【1151】 步驟一：向圓底燒瓶中加入 2,2,6,6-四甲基呱啶(9.75 mL, 57.76 mmol)和四氫呋喃(70 mL)。氮氣保護下，將反應液冷至-78 度，向其中滴加正丁基鋰的正己烷溶液(23.10 mL, 57.76 mmol)。滴加完畢，反應在-78 度攪拌 30 分鐘。1-溴-4-氟萘(10 g, 44.433 mmol)的四氫呋喃(70 mL)溶液滴加到上述反應液中，在-78 度攪拌 1 小時。將乾冰(二氧化碳固體，19.55 g, 444.326 mmol) 分批加到反應液中。反應在-78 度繼續攪拌 1 小時。反應液升至 0 度，以水淬滅，用 6M 的鹽酸調 pH 值到 5。有大量白色固體析出。將固體過濾。用水洗滌濾餅。收集濾餅，真空乾燥得到 4-溴-1-氟-2-萘甲酸(9 g, 收率 75%)。

【1152】 步驟二：向圓底燒瓶中加入 4-溴-1-氟-2-萘甲酸(7.5 g，

27.87 mmol)，三乙胺(7.75 mL, 55.75 mmol)，叔丁醇(60 mL)和甲苯(10 mL)。向上述反應液中加入疊氮磷酸二苯酯(9 mL, 41.81 mmol)。在氮氣保護下，反應在 90 度下攪拌 4 小時。將反應液濃縮。殘留物用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-5%)得到叔丁基(4-溴-1-氟萘-2-基)氨基甲酸酯(7.3g, 收率 77%)。ES-API: $[M+H-56]^+$=284.0。

【1153】 步驟三：向圓底燒瓶中加入叔丁基(4-溴-1-氟萘-2-基)氨基甲酸酯(7.5 g, 22.05 mmol)，氫氧化鉀(4.95 g, 88.19 mmol)，三(二亞苄基丙酮)鈀(1g,1.10 mmol)，2-二-叔丁基膦-2',4',6'-三異丙基聯苯(1.4 g, 3.31 mmol)，1,4-二氧六環(60 mL)和水(50 mL)。反應液換三次氮氣。反應在氮氣球保護下，於 100 度油浴中攪拌 5 小時。用水淬滅反應液，用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濾液濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-15%)得到叔丁基(1-氟-4-羥基萘-2-基)氨基甲酸酯(4.5 g, 收率 73%)。ES-API: $[M+H-56]^+$=222.1。

【1154】 步驟四：向圓底燒瓶中加入叔丁基(1-氟-4-羥基萘-2-基)氨基甲酸酯(4.5 g, 16.22 mmol)，(溴炔基)三異丙基矽烷(5.51 g, 21.09 mmol)，乙酸鉀(3.18 g, 32.45 mmol)，二氯雙(4-甲基異丙基苯基)釕(II) (795 mg, 1.30 mmol)和 1, 4-二氧六環(60 mL)。反應在氮氣球保護下，於 100 度油浴中攪拌 5 小時。反應液過濾。濾液濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-2%)得到叔丁基(1-氟-4-羥基-5-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸酯(5 g,

收率 67%)。ES-API: $[M+H]^+$=458.2。

【1155】 步驟五：在氮氣保護，向圓底燒瓶中加入叔丁基(1-氟-4-羥基-5-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸酯(5 g, 10.92 mmol)，N,N-二異丙基乙胺(4.76 mL, 27.31 mmol)和二氯甲烷(60 mL)。將反應液冷至-40 度，向其中緩慢滴加三氟甲烷磺酸酐(2.76 mL, 16.39 mmol)。反應在-40 度下攪拌 1 小時。用飽和碳酸氫鈉淬滅反應。用二氯甲烷萃取。有機相用飽和食鹽水洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾。濾液濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-5%)得到 3-((叔丁氧羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基三氟甲烷磺酸鹽(5.5 g, 收率 85%)。ES-API: $[M+Na]^+$=612.0。

【1156】 步驟六：向封管中加入 3-((叔丁氧羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基三氟甲烷磺酸鹽(1 g, 1.70 mmol)，聯硼酸頻那醇酯(861 mg, 3.39 mmol)，1,1'-二(二苯膦基)二茂鐵二氯化鈀(II) (99 mg, 0.13 mmol)，乙酸鉀(499 mg, 5.09 mmol)和 1,4-二氧六環(12 mL)。將反應液吹氮氣 2 分鐘。反應置於微波反應器中，115 度條件下攪拌 4 小時。用水淬滅反應。用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾。濾液濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-3%)得到叔丁基(1-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-5-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸酯(260 mg, 收率 27%) 。ES-API: $[M+H]^+$=568.3。

【1157】 步驟七：向圓底燒瓶中加入叔丁基(1-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-5-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-2-基)

氨基甲酸酯(212 mg, 0.37 mmol)，叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(120 mg, 0.25 mmol)、甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(18 mg, 0.025 mmol)，磷酸鉀(158 mg, 0.75 mmol)，1, 4-二氧六環(4 mL)和水(0.8 mL)。在氮氣保護下，體系於 75℃ 微波反應器中加熱 2 小時。向反應液中加入水(30 mL)，用乙酸乙酯萃取(30 mLX3)，有機相無水硫酸鈉乾燥後過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基-4-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(210 mg, 收率 95%)。ES-API: $[M+H]^+$=887.2。

【1158】 步驟八：向圓底燒瓶中加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基-4-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(210 mg, 0.23 mmol)和二氯甲烷(6 mL)。將之冷至 0 度，向上述反應液中加入間氯過氧苯甲酸(53mg, 0.31 mmol)。反應在室溫攪拌 0.5 小時。向反應液中加入飽和硫代硫酸鈉水溶液(30 mL)和飽和碳酸氫鈉水溶液，用乙酸乙酯萃取(30 mLX3)，有機相乾燥後濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-

五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(180 mg, 收率 84%)。ES-API: $[M+H]^+$=903.2。

【1159】 步驟九：向圓底燒瓶中加入鈉氫(32 mg, 0.80 mmol)和四氫呋喃(8 mL)。將之冷至 0 度，向上述反應液中加入(1-(嗎啉甲基)環丙基)甲醇(68 mg, 0.40 mmol)溶解於無水四氫呋喃(1 mL)。室溫下反應 5 分鐘。將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(180 mg, 0.20 mmol)加到上述反應液中，於 0℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應已經完全，向反應液加入用飽和氯化銨溶液 (30 mL)。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(二氯甲烷/甲醇：0-10%)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(60 mg, 收率 30%)。ES-API: $[M+H]^+$=1010.2。

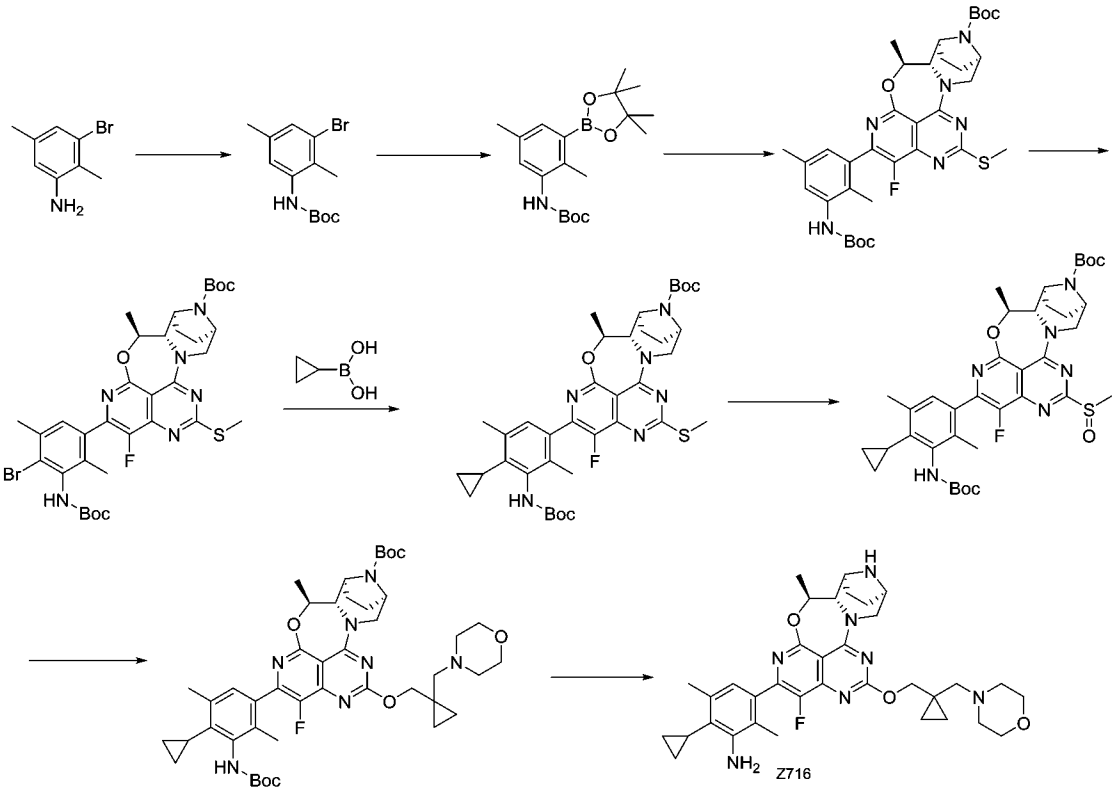
【1160】 步驟十：向圓底燒瓶中加入叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸

鹽(60 mg, 0.06 mmol)，氟化銫(89 mg, 0.59 mmol)和 N, N-二甲基甲醯胺(3 mL)。反應在室溫下攪拌 1 小時。向反應液中加入水(30 mL)，用乙酸乙酯萃取(30 mLX3)，有機相用飽和食鹽水(30 mLX2)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基-4-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(50mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=854.2。

【1161】 步驟十一：將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基-4-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(50mg, 粗品)溶於乙酸乙酯(1.5 mL)中。將溶液冷至零度，向其中加入 4*M* 的氯化氫/二氧六環溶液(1.5 mL, 6 mmol)。反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液在 40 度下濃縮乾，粗品用製備 HPLC 純化(碳酸氫銨法 2)得到 5-乙炔基-1-氟-4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-胺 5-ethynyl-1-fluoro-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-methyl-12-((1-(morpholinomethyl)cyclopropyl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-2-amine (Z715, 12mg, 收率 31%)。ES-

API: $[M+H]^+$=654.2。

【1162】 實施例 105 合成 2-環丙基-5-(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-3,6-二甲基苯胺(Z716)



【1163】 步驟一：室溫下，向氫氧化鈉(2M, 20 mL)溶液中依次加入 3-溴-2,5-二甲基苯胺(1.0 g, 4.998 mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.42 g, 6.497 mmol)，100℃條件下反應 1 小時。反應完畢，乙酸乙酯(200 mLX2)和飽和食鹽水(80 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。得到粗品經矽膠柱層析 (0-50%乙酸乙酯/石油醚)純化得到(3-溴-2,5-二甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.40 g, 收率 93.31%)。ES-API: $[M-55+H]^+$=245.9。

【1164】 步驟二：向 N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中加入(3-溴-2,5-二

甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.9 g, 2.998 mmol)、聯硼酸頻哪醇酯(1.52 g, 5.996 mmol)、醋酸鉀(1.173 g, 11.99 mmol)和[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.323 g, 0.45 mmol)，置換氮氣 4 次後在 80°C 下反應 2 小時。反應完畢，乙酸乙酯(200 mLX2)和飽和食鹽水(80 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。得到粗品經矽膠柱層析(0-70% 乙酸乙酯/石油醚)純化得到(2,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(490 mg, 收率 47%)。ES-API: $[M-55+H]^+$=292.2。

【1165】 步驟三：向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(2-甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(350 mg, 0.726 mmol)和(2,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.490 g, 1.411 mmol)的四氫呋喃(30 mL)和水(3 mL)中加入磷酸鉀(0.616 g, 2.90 mmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(79.3 mg, 0.109 mmol)，氮氣鼓泡並在 80℃下油浴反應 3 小時。反應完畢，乙酸乙酯(30 mLX2)和飽和食鹽水(30 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。得到粗品經矽膠柱層析 (0-4% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,5-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(570 mg, 粗品)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=667.2。

【1166】 步驟四：在 0℃下，向二氯甲烷(20 mL)中加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,5-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(483.0 mg, 0.726 mmol)，然後加入 N-溴代丁二醯亞胺(168.0 mg, 0.944 mmol)，在此溫度下反應 0.5 小時。反應完畢，乙酸乙酯(100 mLX2)和飽和食鹽水(100 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。得到粗品經矽膠柱層析(0-70% 乙酸乙酯/石油醚)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(4-溴-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,5-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(400 mg, 收率 74.0%)。ES-API: $[M+H]^+$=745.1。

【1167】 步驟五：向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(4-溴-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,5-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(400 mg, 0.536 mmol)和環丙基硼酸(230.0 mg, 2.68 mmol)的甲苯(50 mL)和水(5 mL)中加入磷酸鉀(455.4 mg, 2.146 mmol)，2-雙環己基膦-2',6'-二甲氧基聯苯(66.06 mg, 0.161 mmol)和醋酸鈀(24.04 mg, 0.107 mmol)，氮氣鼓泡並在 105℃下油浴反應 2 小時。反應完畢，乙酸乙酯(200 mLX2)和飽和食鹽水(100 mLX4)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析 (0-70% 乙酸乙酯/石油醚)純化得到叔丁

基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-環丙基-2,5-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(520 mg, 粗品)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=707.2。

【1168】 步驟六：在 0°C 下，向叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-環丙基-2,5-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(379.0 mg, 0.537 mmol)的二氯甲烷(30.0 mL)溶液中加入 間氯過氧苯甲酸(188.3 mg, 1.09 mmol))。冰水浴下攪拌 1 小時。用飽和亞硫酸鈉淬滅並用二氯甲烷(100 mLX2)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品，將其通過矽膠柱層析(0-10% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-環丙基-2,5-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(390 mg, 粗品)，為白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=723.3。

【1169】 步驟七：0℃下，向含有(1-(嗎啉甲基)環丙基)甲醇(100 mg, 0.5850 mmol)的四氫呋喃(10.0 mL)溶液中加入氫化鈉(70.0 mg, 1.754 mmol)，該溫度下攪拌 10 分鐘後，再加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-環丙基-2,5-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(390

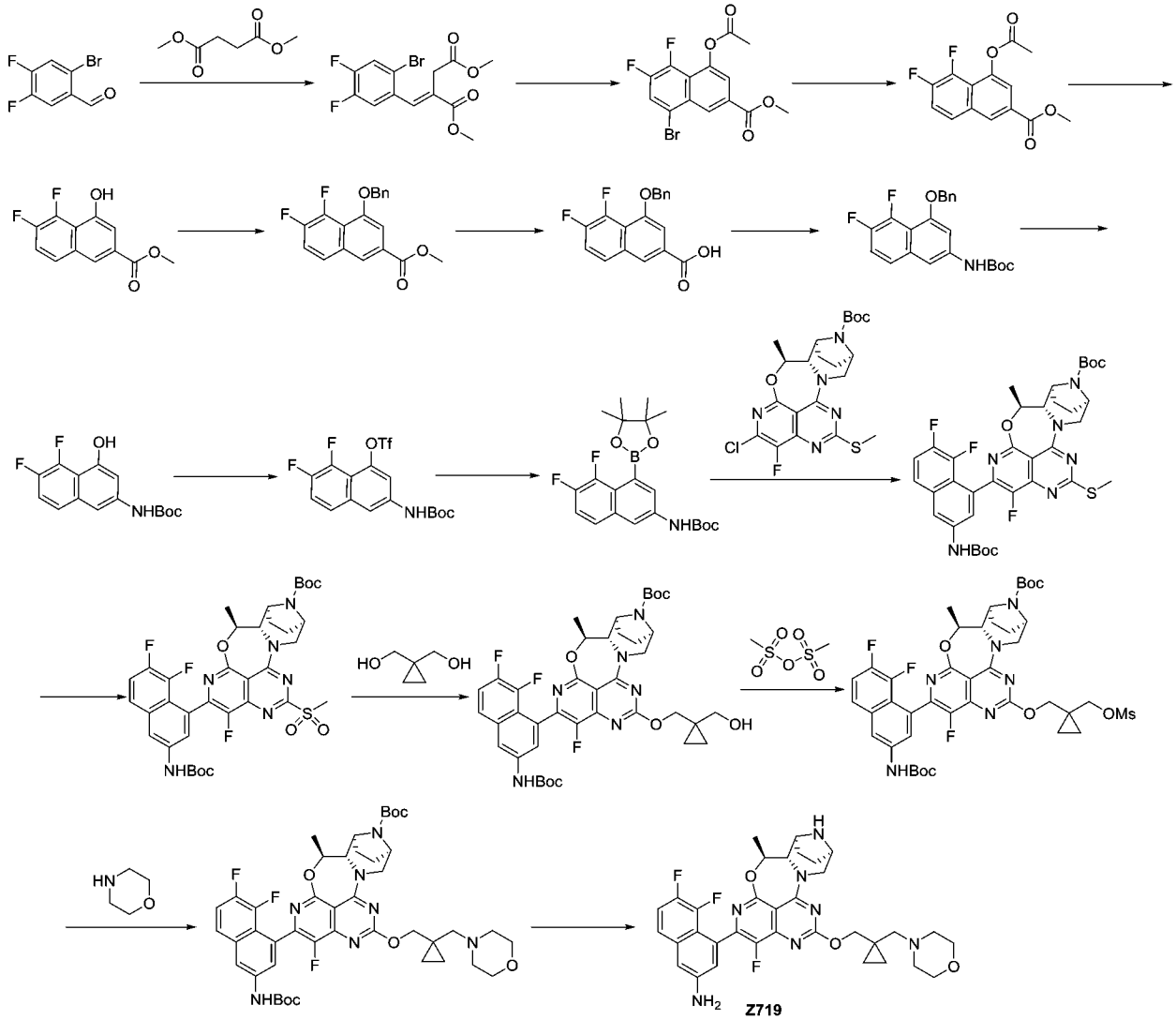
mg, 粗品)，四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 10 分鐘，室溫下攪拌 0.5 小時。反應結束後，用飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析 (0-5% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-環丙基-2,5-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(150 mg, 粗品)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=830.3。

【1170】 步驟八：冰水浴下，向二氯甲烷(10.0 mL)中緩慢加入叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-環丙基-2,5-二甲基苯基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(150 mg, 粗品)，最後加入鹽酸的二氧六環溶液(5.0 mL, 4M, 20.0 mmol)反應混合物在室溫下攪拌 1.0 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到白色固體 2-環丙基-5-(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-3,6-二甲基苯胺 (2-cyclopropyl-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-methyl-12-((1-(morpholinomethyl)cyclopropyl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-

5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-3,6-dimethylaniline) (Z716, 3.0mg, 收率: 0.8%)。

ES-API: $[M+H]^+$= 630.4。

【1171】 實施例 106 合成 5,6-二氟-4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)萘-2-胺 (Z719)



【1172】 步驟一：氮氣保護下，將琥珀酸二甲酯(7.04 g, 48.19 mmol)和 30% 的甲醇鈉的甲醇溶液(4.5 mL, 22.62 mmol)溶解於甲苯(5

mL)中，反應混合物加熱至 75 ºC。向反應液緩慢滴加 2-溴-4,5-二氟苯甲醛(5.0 g, 22.62 mmol)的甲苯溶液(10 mL)，待滴加完畢，將反應液升溫至 85 ºC 攪拌 5 小時。LCMS 檢測反應已經完全，冷卻至室溫。向反應液加入到甲基叔丁醚(100 mL)，攪拌 5 分鐘，將反應混合物倒入水(100 mL)中，分離水相，將有機相用水洗滌(30 mL X 2)，合併水相。水相經 2 m 稀鹽酸調 pH 至酸性，然後用甲基叔丁醚萃取(30 mLX 3)，合併的有機相用水(30 mL)和飽和食鹽水洗滌(30 mL)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品 2-(2-溴-4,5-二氟亞苄基)琥珀酸二甲酯(6.591 g, 收率: 83 %)。ES-API: $[M-2H]^+$= 346.0。

【1173】 步驟二：將 2-(2-溴-4,5-二氟亞苄基)琥珀酸二甲酯(6.591 g, 18.878 mmol)溶解於醋酸酐(15 mL)，向反應液加入無水醋酸鈉(5.661 g, 69.011 mmol)，然後反應液加熱至 140 ºC 攪拌過夜。LCMS 檢測反應已經完全，反應液冷卻至室溫，向反應液中加入甲苯(30 mL)，反應液減壓濃縮除去溶劑。向殘留物中加入稀鹽酸(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL X 3)萃取，合併的有機相用水(30 mL)和飽和食鹽水洗滌(30 mL)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮，殘留物經矽膠柱層析純化(乙酸乙酯：石油醚= 0 ~ 4 %)得到 4-乙醯氧基-8-溴-5,6-二氟-2-萘甲酸甲酯(1.2 g, 收率: 18 %)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 359.0。

【1174】 步驟三：將 4-乙醯氧基-8-溴-5,6-二氟-2-萘甲酸甲酯(1.2 g, 3.342 mmol)，三乙胺(406 mg, 4.010 mmol)溶解於乙酸乙酯(36

mL)中，向反應液中加入 10 % 鈀炭(356 mg)，然後反應液在氫氣保護下室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，經矽藻土過濾，濾液減壓濃縮得到粗品 4-乙醯氧基-5,6-二氟-2-萘甲酸甲酯(936 mg, 收率: 99 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 281.1。

【1175】 步驟四: 將 4-乙醯氧基-5,6-二氟-2-萘甲酸甲酯(936 mg, 3.340 mmol)溶解於甲醇(20 mL)中，向反應液中加入甲醇鈉(271 mg, 5.010 mmol)，然後反應液室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全。反應液用 1M 稀鹽酸調 pH 至 2.0 左右，析出大量固體。經過濾，濾餅溶於乙酸乙酯(20 mL)，無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品 5,6-二氟-4-羥基-2-萘甲酸甲酯(748 mg, 收率: 94 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 239.0。

【1176】 步驟五：5,6-二氟-4-羥基-2-萘甲酸甲酯(748 mg, 3.140 mmol)，碳酸鉀(868 mg, 6.281 mmol)和苄基溴(806 mg, 4.711 mmol)溶解於丙酮(20 mL)溶液中，反應液加熱回流 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液冷卻至室溫。經過濾、減壓濃縮乾燥得到 4-(苄氧基)-5,6-二氟-2-萘甲酸甲酯(1.031 g)，類白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 329.1。

【1177】 步驟六: 將 4-(苄氧基)-5,6-二氟-2-萘甲酸甲酯(1031 mg, 3.140 mmol)溶解於甲苯(12 mL)中，向反應液中加入氫氧化鈉水溶液(26 mL, 12 M)，然後反應液加熱至 105 °C 攪拌 16 小時。LCMS 檢測反應已經完全。減壓濃縮除去絕大多數溶劑，殘留物溶解於乙酸乙酯(100 mL)，用 6M 稀鹽酸調 pH 至 2.0 左右，分離有機相，

經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品 4-(苄氧基)-5,6-二氟-2-萘甲酸(1081 mg)，類白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 315.3。

【1178】 步驟七：4-(苄氧基)-5,6-二氟-2-萘甲酸(981 mg, 3.121 mmol)，疊氮磷酸二苯酯(1.0 mL, 4.682 mmol)和三乙胺(2.0 mL, 14.046 mmol)溶解於甲苯(15 mL)和叔丁醇(15 mL)中，反應液加熱至 90 °C 攪拌過夜。反應液冷卻至室溫，經減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(石油醚/ 乙酸乙酯= 0 ~ 3 %)得到(4-(苄氧基)-5,6-二氟萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(350 mg, 收率: 26 %)，類白色固體。ES-API: $[M-55]^+$= 330.1。

【1179】 步驟八：將(4-(苄氧基)-5,6-二氟萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(350 mg, 0.908 mmol)溶解於甲醇(10 mL)和四氫呋喃(1 mL)溶液中，向反應液中加入 10 % 鈀炭(97 mg)，然後反應液在氫氣保護下室溫攪拌 3 小時。LCMS 檢測反應已經完全，經矽藻土過濾，濾液減壓濃縮得到粗品(5,6-二氟-4-羥基萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(268 mg)。ES-API: $[M-55]^+$= 240.1。

【1180】 步驟九：-40 °C 下, (5,6-二氟-4-羥基萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(250 mg, 0.847 mmol)溶解於二氯甲烷(15 mL)中，向反應液依次加入 N,N-二異丙基乙胺(0.7 mL, 5.080 mmol)，三氟甲磺酸酐(358 mg, 1.270 mmol)，反應液- 40 °C 攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，向反應液加入飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)淬滅反應。二氯甲烷萃取(20 mLX3)，有機相合併，經減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(石油醚/ 乙酸乙酯= 0 ~6 %)得到 3-((叔丁氧羰基)氨基)-7,8-二

氟萘-1-基三氟甲磺酸酯(269 mg, 收率: 74 %)。ES-API: $[M-55]^+$= 372.0。

【1181】 步驟十：氮氣保護下， 3-((叔丁氧羰基)氨基)-7,8-二氟萘-1-基三氟甲磺酸酯(269 mg, 0.629 mmol)，聯硼酸頻那醇酯(400 mg, 1.574 mmol)，醋酸鉀(185 mg, 1.888 mmol)和 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(92 mg, 0.126 mmol)溶解於 1,4-二氧六環(15 mL)中，反應液加熱至 105 °C 攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全，反應液冷卻至室溫，經減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(石油醚/ 乙酸乙酯= 0 ~ 2 %)得到(5,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(307 mg)，類白色固體。ES-API: $[M-55]^+$= 350.1。

【1182】 步驟十一：氮氣保護下，叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(90 mg, 0.187 mmol)，(5,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(83 mg, 0.205 mmol)，磷酸鉀(119 mg, 0.560 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(20 mg, 0.028 mmol)溶解於四氫呋喃(4 mL)和水(0.8 mL)中，反應混合物微波 70 °C 攪拌 40 分鐘。LCMS 檢測反應已經完全，反應液經無水硫酸鈉乾燥、 過濾減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(石油醚/ 乙酸乙酯= 0 ~ 30 %)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7,8-二氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫

基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(150 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 725.2。

【1183】 步驟十二：冰水浴下，叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7,8-二氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(150 mg, 0.207 mmol)溶解於無水二氯甲烷(10 mL)，將間氯過氧苯甲酸 (55 mg, 0.269 mmol) 加入到上述溶液中，反應液 0 ºC 攪拌 1 小時後。LCMS 檢測反應已經完全，向反應液加入二氯甲烷(15 mL)稀釋，用飽和亞硫酸鈉溶液(15 mL)淬滅，然後用碳酸氫鈉溶液(15 mL)，飽和食鹽水(15 mL) 洗滌，有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7,8-二氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(153 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 741.1。

【1184】 步驟十三：將環丙烷-1,1-二烷基二甲醇(105 mg, 1.026 mmol)溶解於無水四氫呋喃(6 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(21 mg, 0.515 mmol)，冰水浴下反應 10 分鐘，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7,8-二氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(76 mg, 0.103 mmol)的四氫呋喃(4 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0 ℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測

反應完全。反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(10 mLX2)，飽和食鹽水 (10 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮，粗品經薄層色譜矽膠上純化(二氯甲烷/ 甲醇= 30：1)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7,8-二氟萘-1-基)-1-氟-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚-14-羧酸酯(46 mg, 收率: 58 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 779.2。

【1185】 步驟十四：冰水浴下，叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7,8-二氟萘-1-基)-1-氟-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚-14-羧酸酯(46 mg, 0.059 mmol)溶解於無水二氯甲烷(5 mL)，向反應液依次加入 N,N-二異丙基乙胺 (46 mg, 0.354 mmol) 和甲磺酸酐 (174 mg, 0.354 mmol)，反應液 0 °C 攪拌 1 小時後。LCMS 檢測反應已經完全，向反應液加入二氯甲烷(15 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)淬滅，然後用二氯甲烷萃取(15 mLX3)，有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-7,8-二氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-((甲基磺醯基)氧基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(55 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 857.0。

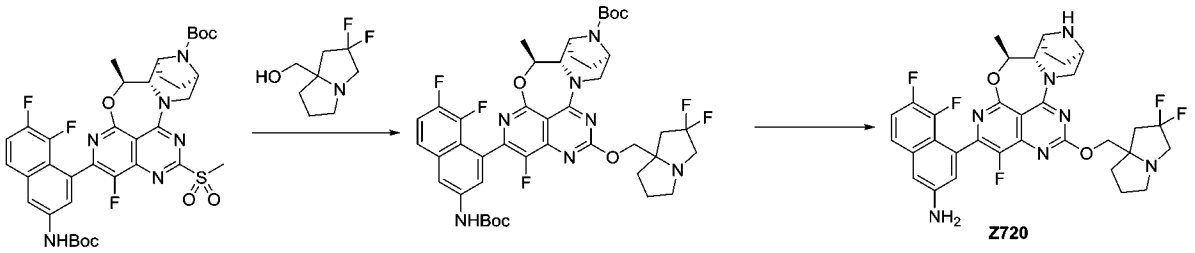
【1186】 步驟十五：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-7,8-二氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-((甲基磺醯基)氧基)甲基)

環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(45 mg, 0.053 mmol)，嗎啉(23 mg, 0.263 mmol)，碳酸鉀(36 mg, 0.263 mmol)和碘化鉀(8.7 mg, 0.053 mmol)溶解於丙酮(3 mL)。反應混合物在封管內被加熱至80 °C 攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，向反應液加入水(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL)，分離有機相，用飽和食鹽水(10 mLX2)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮得到粗品叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7,8-二氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽 (44 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 848.2。

【1187】 步驟十六：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7,8-二氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(44 mg, 0.052 mmol)的甲醇(2 mL)溶液中，反應混合物升至室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到5,6-二氟-4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)萘-2-胺 (5,6-difluoro-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-methyl-12-((1-

(morpholinomethyl)cyclopropyl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)naphthalen-2-amine)(Z719, 4.13 mg, 收率: 10 %)，類白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 648.2。

【1188】 實施例 107 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-5,6-二氟萘-2-胺(Z720)

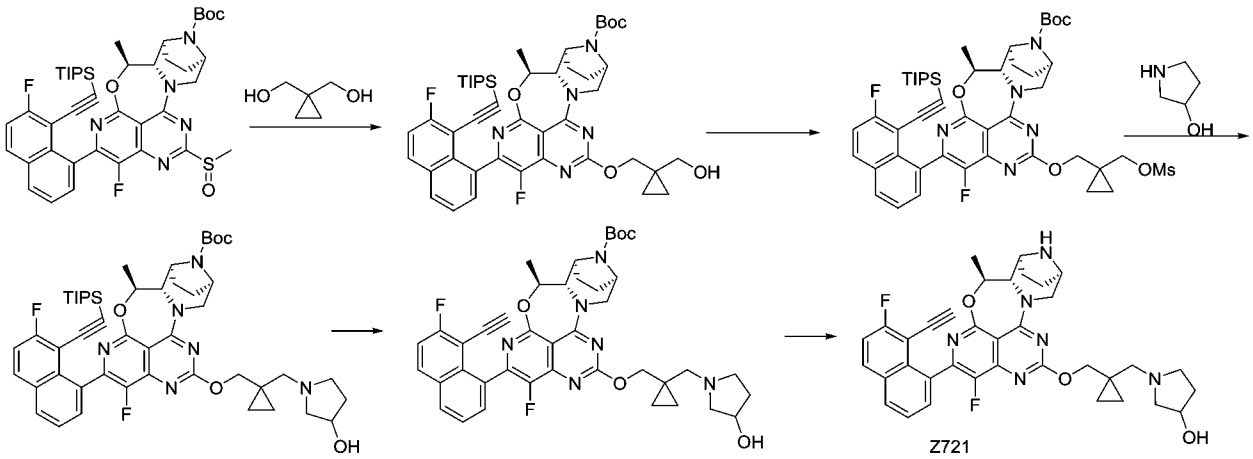


【1189】 步驟一：將(2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(36 mg, 0.205 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(12 mg, 0.308 mmol)，冰水浴下反應 10 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7,8-二氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(70 mg, 0.103 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0 ℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全。反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (10 mLX 2)，飽和食鹽水 (10 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7,8-二氟萘-1-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡

咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(87 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 854.2。

【1190】 步驟二：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7,8-二氟萘-1-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(87 mg, 0.102 mmol)的甲醇(1 mL)溶液中，反應混合物升至室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-5,6-二氟萘-2-胺(4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)-5,6-difluoronaphthalen-2-amine)(Z720, 16.83 mg, 收率: 25 %)，類白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 654.2。

【1191】 實施例 108 合成 1-((1-(((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-12-基)氧基)甲基)環丙基)甲基)吡咯烷-3-醇 (Z721)



【1192】 步驟一：將 1, 1-環丙烷二甲醇(58 mg, 0.57 mmol)溶解於無水四氫呋喃(2 mL)，冰水浴下，加入 60%氫化鈉(38 mg, 0.95 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(150 mg, 0.19 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於室溫反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液(15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，得到粗品經矽膠柱層析(乙酸乙酯：石油醚=0-80%)純化得到(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(90 mg, 收率: 57.3%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 826.3。

【1193】 步驟二：將(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-

5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(59 mg, 0.071 mmol)溶於無水二氯甲烷(5 mL)中，冰水浴下加入三乙胺(36 mg, 0.36 mmol)和甲磺酸酐(37 mg, 0.21 mmol)，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入二氯甲烷(20 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉(15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品經矽膠柱層析(乙酸乙酯：石油醚=0-60%)純化得到(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-((甲磺醯基)氧基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(57 mg, 收率: 88.3 %)，無色液體。ES-API: $[M+H]^+$= 904.1。

【1194】 步驟三：將(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-((甲磺醯基)氧基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(57 mg, 0.063 mmol)溶於丙酮(2 mL)中，加入碳酸鉀(26 mg, 0.19 mmol)，碘化鈉(10 mg, 0.063 mmol)和吡咯烷-3-醇(17 mg, 0.19 mmol)，反應混合物在微波反應器中 80 ℃攪拌 40 分鐘。反應液濃縮得得到粗品經矽膠柱層析(乙酸乙酯：石油醚=0-100%)純化得到(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-((3-羥基吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-

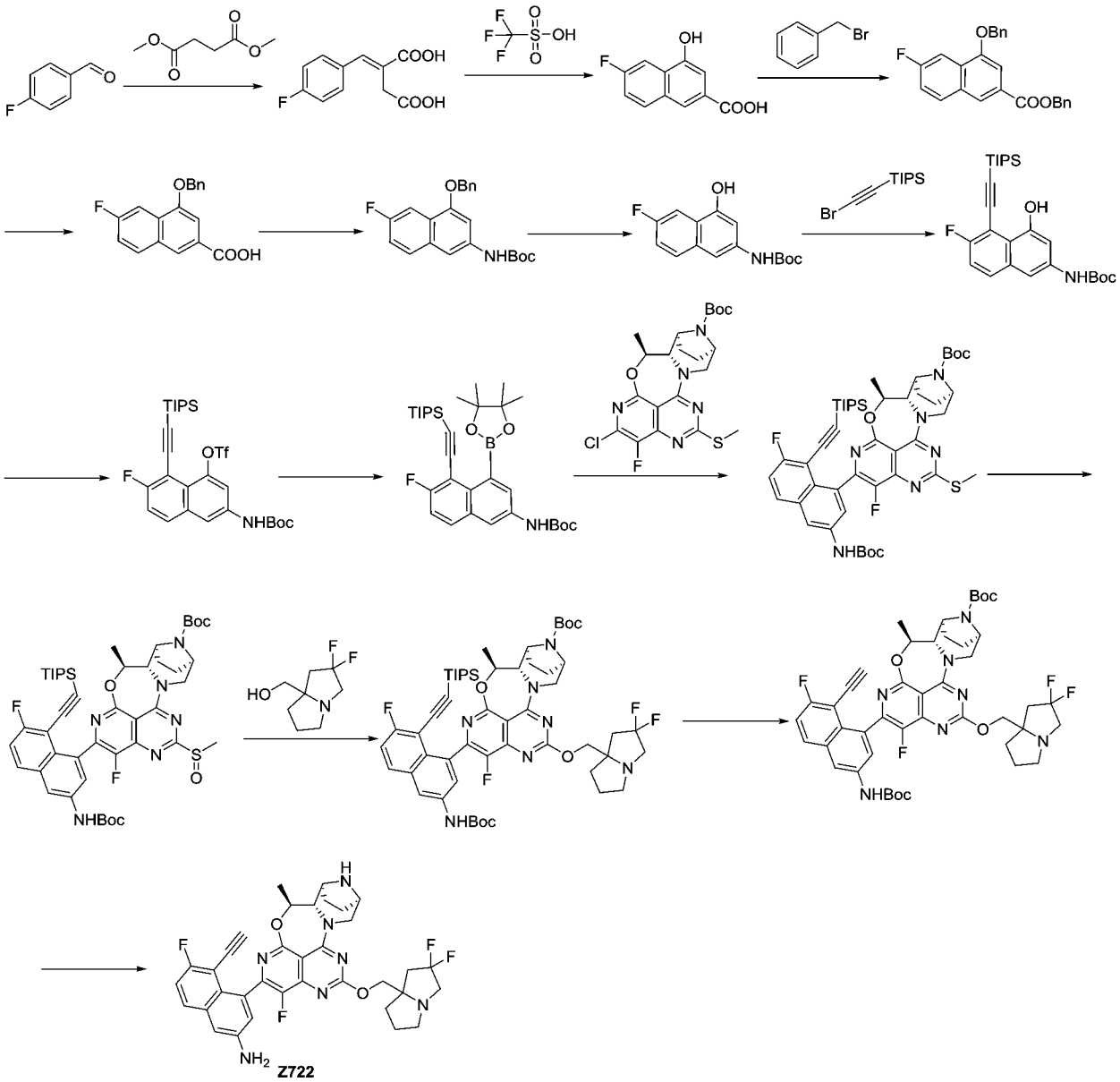
五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(55 mg, 收率: 97.5%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 895.4。

【1195】步驟四：將氟化銫(93 mg, 0.61 mmol)加入到(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-((3-羥基吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(55 mg, 0.0161 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(15 mLX 2)，飽和食鹽水(15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((1-((3-羥基吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(45 mg, 收率: 99.1 %)。ES-API: $[M+H]^+$=739.2。

【1196】步驟五：(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((1-((3-羥基吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(45 mg, 0.061 mmol)溶於乙酸乙酯(1 mL)0℃下加入 4M 氯化氫 1, 4-二氧六環(2 mL)，反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液減壓濃縮。粗品用製備 HPLC(甲酸法 1)得到目標產物 1-((1-(((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基

萘[1,8-ab]庚烷-12-基)氧基)甲基)環丙基)甲基)吡咯烷-3-醇(1-((1-((((5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]pyrrolidi-12-yl)oxy)methyl)cyclopropyl)methyl)pyrrolidine-3-ol)(Z721, 5 mg, 收率：12.8%，甲酸鹽)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 639.2。

【1197】 實施例 109 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-胺(Z722)



【1198】 步驟一：叔丁醇鉀(14.92 g, 0.133 mol)溶解於叔丁醇(120 mL)中，反應混合物加熱回流。向反應液依次緩慢滴加琥珀酸二甲酯(21.15 g, 0.145 mol)和 4-氟苯甲醛(15 g, 0.121 mol)的叔丁醇溶液(30 mL)，反應液回流攪拌過夜。LCMS 檢測反應已經完全，冷卻至室溫，減壓濃縮除去溶劑。向殘留物加入到 150 mL 稀鹽酸(1 M)，乙酸乙酯(50 mL X 3)萃取，合併有機相、經乾燥、過濾、濃縮得到油狀液體。油狀液體溶解於甲醇(150 mL)，加入氫氧化鈉溶液(150 mL, 2M)，反應混合物加熱回流過夜。 減壓濃縮，粗品溶

解於水(200 mL)中，乙酸乙酯(100 mL X2)萃取，水相用濃鹽酸調節 pH 至 2.0 左右後用乙酸乙酯萃取(100 mLX 3)，然後經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品，粗品用石油醚打漿得到 2-(4-氟亞苄基)琥珀酸(16.517 g, 收率: 61 %)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 225.1。

【1199】 步驟二：2-(4-氟亞苄基)琥珀酸(10 g, 44.605 mmol)溶解於三氟甲磺酸(60 mL)中，室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應已經完全，反應液緩慢加入到冰水(200 mL)中，大量黃色固體析出。加入 2-甲基四氫呋喃(30 mL X 3)萃取，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(乙酸乙酯：石油醚 =0 ~ 20 %)得到 6-氟-4-羥基-2-萘甲酸(5.3 g, 收率: 58 %)。ES-API: $[M+18]^+$= 224.1。

【1200】 步驟三：6-氟-4-羥基-2-萘甲酸(5.3 g, 25.707 mmol)，碳酸鉀(12.434 g, 89.974 mmol)和苄基溴(9.673 g, 56.555 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)中，反應液 70 °C 攪拌過夜。LCMS 檢測反應已經完全，反應液冷卻至室溫，加入到冰水(100 mL)中，乙酸乙酯萃取(30 mLX 3)，合併的有機相用飽和食鹽水(50 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾、減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/ 石油醚 =0 ~ 2 %)得到 4-(苄氧基)-6-氟-2-萘甲酸苄基酯(7.029 g, 收率: 71 %)，類白色固體。ES-API: $[M+18]^+$= 404.1。

【1201】 步驟四：冰浴下，4-(苄氧基)-6-氟-2-萘甲酸苄基酯(7.0 g, 18.115 mmol)溶解於氫氧化鉀溶液(20 wt %, 100 mL)中，反應液緩慢升至室溫，然後加熱至 90 °C 攪拌過夜。LCMS 檢測反應

已經完全，反應液冷卻至室溫，濃鹽酸調反應液 pH 至 1.0 左右，大量白色固體析出，經過濾、減壓濃縮。粗品經乙酸乙酯/石油醚 (V:V= 1:10)打漿得到 4-(苄氧基)-6-氟-2-萘甲酸(4.917 g, 收率: 92 %)，類白色固體。ES-API: $[M+18]^+$= 314.0。

【1202】 步驟五： 4-(苄氧基)-6-氟-2-萘甲酸(4.4 g, 14.850 mmol)，疊氮磷酸二苯酯(6.13 g, 22.275 mmol)和三乙胺(3.01 g, 29.700 mmol)溶解於甲苯(50 mL)和叔丁醇(50 mL)中，然後反應混合物加熱至 90 ºC 攪拌 4 小時。反應液冷卻至室溫，經減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/ 石油醚= 0 ~ 3 %)得到(4-(苄氧基)-6-氟萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(5.316 g, 收率: 97 %)，類白色固體。ES-API: $[M-55]^+$= 312.1。

【1203】 步驟六：10 % 鈀炭(1 g)加入到 (4-(苄氧基)-6-氟萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(5.32 g, 14.468 mmol)的甲醇 (60 mL)溶液中，反應液在氫氣保護下室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應已經完全，反應液經減壓濃縮得到粗品(6-氟-4-羥基萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(4.01 g)。ES-API: $[M-55]^+$= 222.1。

【1204】 步驟七：氮氣保護下，(6-氟-4-羥基萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(4.01 g, 14.468 mmol)，(溴乙炔基)三異丙基矽烷(4.536 g, 17.362 mmol)，醋酸鉀(2.84 g, 28.936 mmol)和二氯(對甲基異丙基苯)釕(II)二聚體(886 mg, 1.447 mmol)溶解於 1,4-二氧六環(50 mL)中，反應液加熱至 100 ºC 攪拌 5 小時。LCMS 檢測反應完全，反應液冷卻至室溫，經減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/ 石油醚

= 0 ~ 2 %)得到(6-氟-4-羥基-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(4.01 g, 收率: 61 %)，黃色固體。ES-API: $[M-55]^+$= 402.2。

【1205】 步驟八：-40 °C 下， (6-氟-4-羥基-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1 g, 2.185 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中，向反應液依次加入 N,N-二異丙基乙胺(0.8 mL, 13.110 mmol)，三氟甲磺酸酐(925 mg, 3.278 mmol)。反應液-40 °C 攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，向反應液加入飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)淬滅反應。二氯甲烷萃取(20 mLX3)，有機相合併，經減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/ 石油醚 = 0 ~ 2 %)得到 3-((叔丁氧羰基)氨基)-7-氟-8-((三異丙基甲矽基)乙炔基)萘-1-基三氟甲基磺酸酯(1107 mg, 收率: 86 %)，淡黃色固體。ES-API: $[M-55]^+$= 534.1。

【1206】 步驟九：氮氣保護下， 3-((叔丁氧羰基)氨基)-7-氟-8-((三異丙基甲矽基)乙炔基)萘-1-基三氟甲基磺酸酯(1.1 g, 1.865 mmol)，聯硼酸頻那醇酯(710 mg, 2.797 mmol)，醋酸鉀(458 mg, 4.662 mmol)和 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(136 mg, 0.187 mmol)溶解於 1,4-二氧六環(40 mL)中，反應液加熱至 100 °C 攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全，反應液冷卻至室溫，經減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/ 石油醚= 0 ~ 5 %)得到(6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-2-烷基)氨基甲酸叔丁酯(185 mg, 收率: 17 %)，類白色固體。ES-API:

$[M+H]^+$= 568.3。

【1207】 步驟十：氮氣保護下，叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(70 mg, 0.145 mmol)，(6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-2-烷基)氨基甲酸叔丁酯(87 mg, 0.152 mmol)，磷酸鉀(92 mg, 0.436 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(106 mg, 0.145 mmol)溶解於四氫呋喃(3 mL)和水(0.6 mL)中，反應混合物微波 80 °C 攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液經無水硫酸鈉乾燥、 減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/ 石油醚= 0 ~ 20 %)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(135 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 887.3。

【1208】 步驟十一： 冰水浴下，叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(135 mg, 0.152 mmol)溶解於無水二氯甲烷(6 mL)，將間氯過氧苯甲酸 (40 mg, 0.198 mmol)加入到上述溶液中，反應液 0 °C 攪拌 30 分鐘後。LCMS 檢測反應已經完全，向反應液加入二氯甲烷(15 mL)稀釋，用飽和亞硫酸鈉

溶液(15 mL)淬滅，然後用碳酸氫鈉溶液(15 mL)，飽和食鹽水(15 mL) 洗滌，有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚-14-羧酸酯(92 mg, 收率: 67 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 903.3。

【1209】 步驟十二：將(2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(36 mg, 0.204 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(12 mg, 0.306 mmol)，冰水浴下反應 10 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚-14-羧酸酯(92 mg, 0.102 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0 ℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全。反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (10 mLX2)，飽和食鹽水 (10 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(103 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 1016.5。

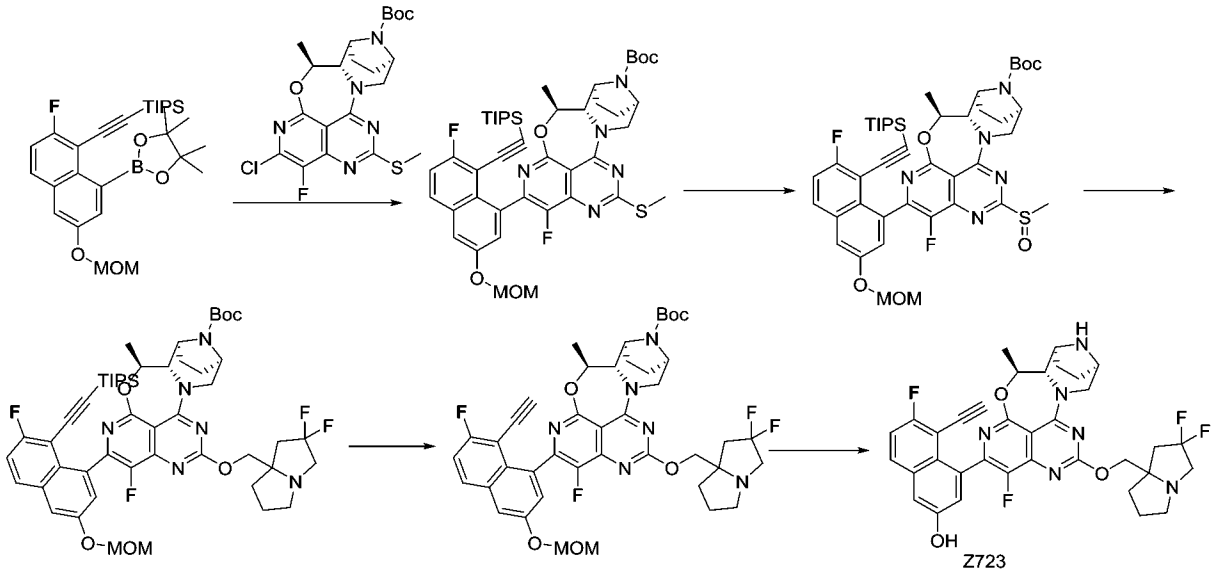
【1210】 步驟十三：氟化銫(307 mg, 2.020 mmol)被加入到叔丁基

(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(103 mg, 0.101 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水 (15 mLX2)，飽和食鹽水 (15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(87 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 859.3。

【1211】 步驟十四：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(87 mg, 0.101 mmol)的甲醇(1 mL)溶液中，反應混合物升至室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-胺(4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-

yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)-5-ethynyl-6-fluoronaphthalen-2-amine)(Z722, 13.86 mg, 收率: 21 %)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 660.3。

【1212】 實施例 110 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7 ,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇 (Z723)



【1213】 步驟一：向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(2-甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(200 mg, 0.415 mmol)和((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(425 mg, 0.829 mmol)的四氫呋喃(30 mL)和水(5 mL)中加入磷酸鉀(352.0 mg, 1.660 mmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(45.31 mg, 0.062

mmol)，N_2 鼓泡並在 80℃下油浴反應 3 小時。反應完畢，乙酸乙酯(30 mLX2)和飽和食鹽水(30 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析(0-4% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12 -(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(310 mg, 收率：89.78%) ，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=832.2。

【1214】 步驟二：在 0ºC 下，向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12 -(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(310 mg, 0.373 mmol)的二氯甲烷 (15 mL)溶液中加入 間氯過氧苯甲酸(83.58 mg, 0.484 mmol))。室溫攪拌 1 小時。用飽和亞硫酸鈉淬滅反應並用二氯甲烷(100 mLX2)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品，將其通過 矽膠柱層析 (甲醇/二氯甲烷 0-10%)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12 -(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(350 mg, 粗品)，為白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=848.2。

【1215】 步驟三：0℃下，向含有(2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(132.18 mg, 0.746 mmol)的四氫呋喃(10.0 mL)溶液中加入

氫化鈉(75.0 mg, 1.865 mmol)，該溫度下攪拌 10 分鐘後，再加入叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12 -(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(314.86 mg, 0.373 mmol) 四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 10 分鐘，室溫下攪拌 0.5 小時。反應結束後，用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析 (甲醇/二氯甲烷 0-5%)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基) 甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9- 亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-14-羧酸酯(280 mg, 收率：78.48%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=961.3。

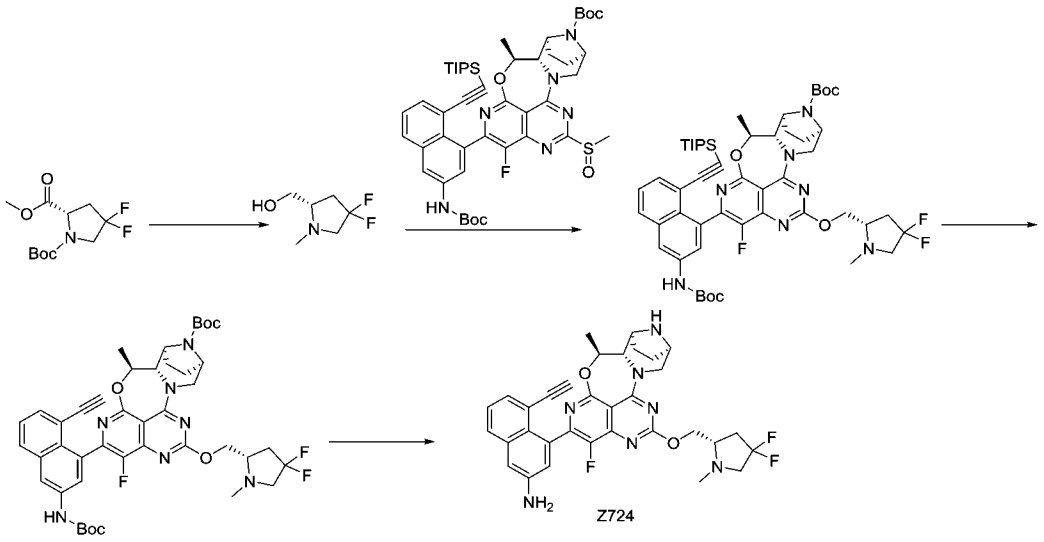
【1216】 步驟四：向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基) 甲氧基)-1-氟-2-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-14-羧酸酯(280.0 mg, 0.299 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(15.0 mL)溶液中加入氟化銫(2.75 g, 18.14 mmol).室溫下攪拌反應 0.5 小時。反應完畢。用水淬滅反應，乙酸乙酯萃取。有機相飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾、濃縮得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟四氫-

1H-吡咯嗪-7a(5H)-基) 甲氧基)-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8- ab]庚烯-14-羧酸酯(300 mg, 粗品)，黃色油。ES-API: $[M+H]^+$=805.2。

【1217】 步驟五：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(10.0 mL)緩慢加入到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基) 甲氧基))-2-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8- ab]庚烯-14-羧酸酯(240.0 mg, 0.2990 mmol)的甲醇(15.0 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾, 殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7 ,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)-5-ethynyl-6-fluoronaphthalen-2-ol)(Z723, 77.90 mg, 收率: 18.82%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 661.2。

【1218】 實施例 111 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((S)-4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-

3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(Z724)



【1219】 步驟一：氮氣保護下，1-叔丁基 2-甲基(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1,2-二甲酸基酯 (1.5 g, 5.65 mmol)溶解於無水四氫呋喃 (5 mL)，混合物置於冰水浴中，四氫鋁鋰溶液 (17.0 mL, 17.0 mmol, 1 M 四氫呋喃溶液) 緩慢滴加到上述溶液中，滴加完畢升至室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應完全，加入十水硫酸鈉淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾、濾液減壓濃縮，得到粗品(S)-(4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇 (850 mg, 收率 99.4)。ES-API: $[M+H]^+$= 152.1。

【1220】 步驟二：將(S)-(4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇(67 mg, 0.44 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(29 mg, 0.73 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五

氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(130 mg, 0.15 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0 ℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全。反應液加入乙酸乙酯(30 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (10 mLX 2)，飽和食鹽水 (10 mLX 3)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-80%)得到目標產物(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)- 12-((S)-4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(100 mg, 收率: 70.0%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=972.3。

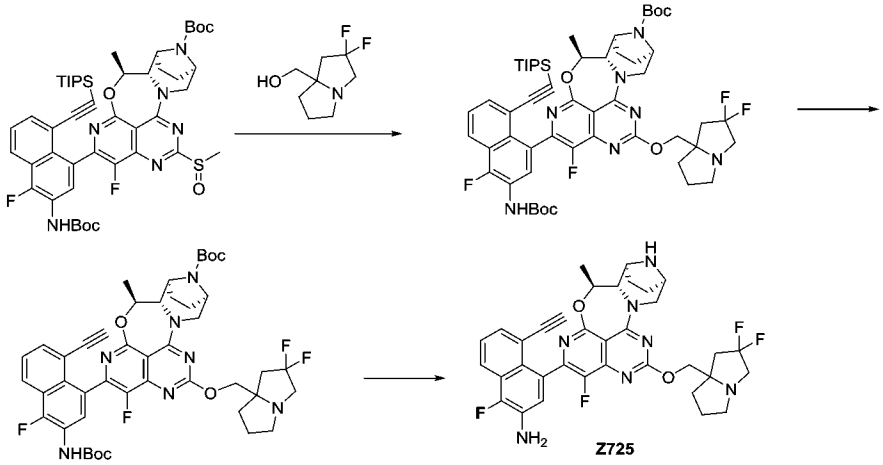
【1221】步驟三：氟化銫(156 mg, 1.03 mmol)被加入到(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)- 12-((S)-4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(100 mg, 0.10mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水 (15 mLX2)，飽和食鹽水 (15 mLx3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)- 12-((S)-4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘

[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(84 mg, 收率: 100%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 816.3。

【1222】 步驟四：(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)- 12-((S)-4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(60 mg, 0.074 mmol)溶於乙酸乙酯(1.5 mL)0℃下加入 4M 氯化氫 1, 4-二氧六環(1.5 mL)，反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液減壓濃縮，用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化，乙酸乙酯(20 mLX2，)萃取經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品。粗品用製備 hPLC(碳酸氫銨法 1)得到目標產物 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((S)-4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-4,4-difluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)-5-ethynylnaphthalen-2-amine)(Z724, 12 mg, 收率: 26.5%)，白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.72 – 7.62 (m, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 2H), 7.03 – 6.85 (m, 2H), 5.63 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 5.22 – 5.07 (m, 1H), 4.56 – 4.40 (m, 2H), 4.39 – 4.27 (m, 1H), 3.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.85 – 3.50 (m, 2H), 3.46 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 3.10 – 3.01 (m, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.29 – 2.14 (m,

1H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.78 – 1.53 (m, 3H), 1.49 – 1.39 (m, 3H).ES-API: $[M+H]^+$= 616.2。

【1223】 實施例 112 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-5-乙炔基-1-氟萘-2-胺 (Z725)



【1224】 步驟一：向圓底燒瓶中加入鈉氫(39 mg, 0.97 mmol)和四氫呋喃(8 mL)。將之冷至 0 度，向上述反應液中加入(2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(74 mg, 0.41 mmol)。室溫下反應 5 分鐘。將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(250 mg, 0.28 mmol)加到上述反應液中，在室溫下反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應已經完全。向反應液加入用飽和氯化銨溶液 (30 mL)。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水 (30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮。粗品

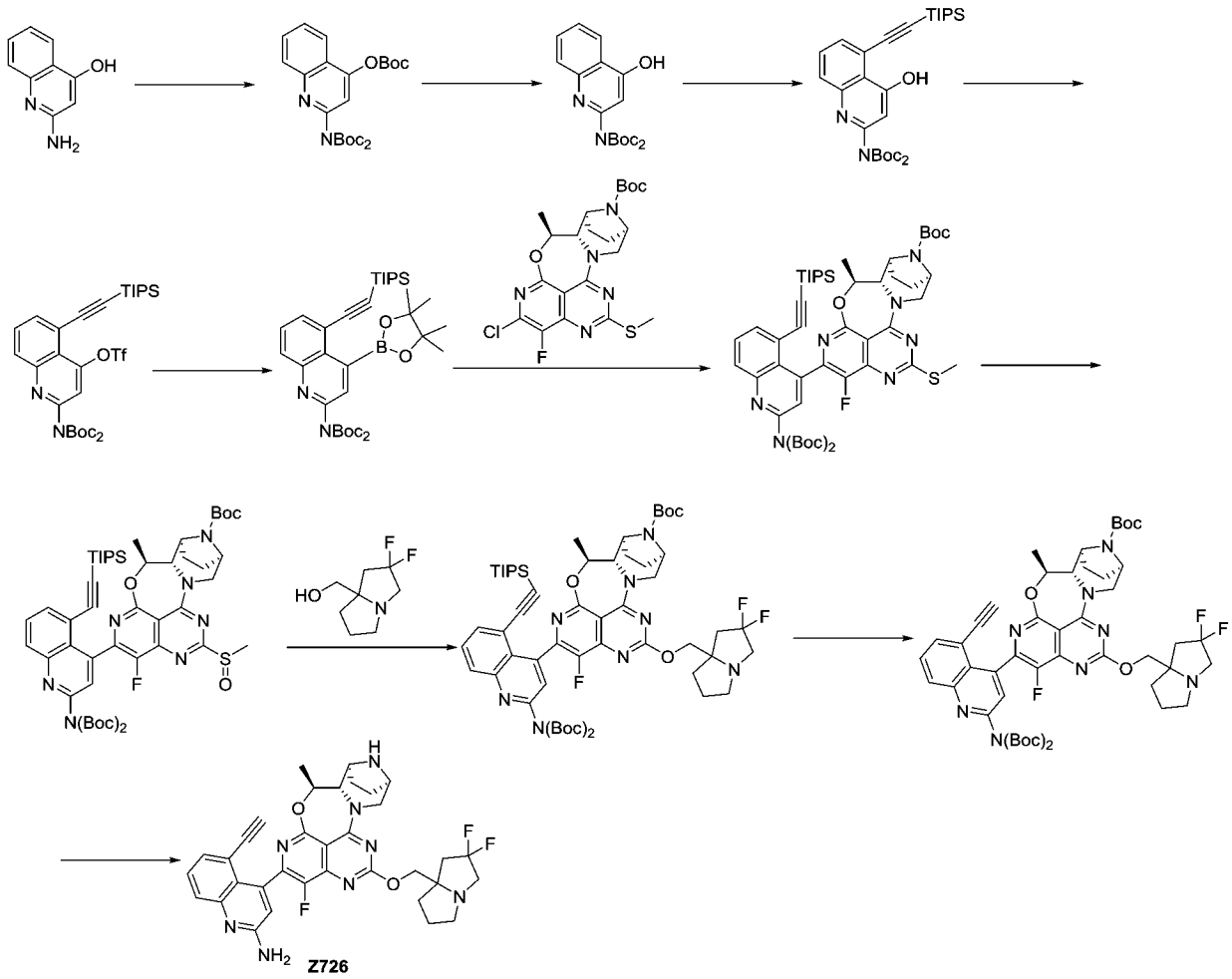
用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯烷-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(130 mg, 收率: 46%)。ES-API: $[M+H]^+$=1016.2。

【1225】 步驟二：向圓底燒瓶中加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯烷-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(130 mg, 0.13 mmol)，氟化銫(194 mg, 1.28 mmol)和 N, N-二甲基甲醯胺(3 mL)。反應在室溫下攪拌 1 小時。向反應液中加入水(30 mL)，用乙酸乙酯萃取(30 mLX3)，有機相用飽和食鹽水 (30 mLX2)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基-4-氟萘-1-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯烷-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(110 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=860.1。

【1226】 步驟三：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基-4-氟萘-1-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(110

mg, 粗品)溶於乙酸乙酯(3 mL)中。將溶液冷至 0 度，向其中加入 4*M* 的氯化氫/二氧六環溶液(3 mL, 12 mmol)。反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液在 40 度下濃縮至乾，粗品用製備 HPLC 純化(碳酸氫銨法 1)得到 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-5-乙炔基-1-氟萘-2-胺 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-ethynyl-1-fluoronaphthalen-2-amine) (Z725, 35mg, 收率: 41%)。ES-API: $[M+H]^+$=660.2。^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD): 8.00-7.98(m, 1H), 7.50-7.39(m, 2H), 7.24-7.13 (m, 1H), 5.39-5.35(m, 1H), 4.50-4.47(m, 1H), 4.27-4.22(m, 2H), 4.06-4.03(m, 1H), 3.73-3.60(m, 2H), 3.48-3.15(m, 5H), 2.88-2.85(m, 1H), 2.60-2.55(m, 1H), 2.36-2.25(m, 1H), 2.16-1.77(m, 8H), 1.55-1.53(m, 3H).

【1227】 實施例 113 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-5-炔基喹啉-2-胺(Z726)



【1228】 步驟一：將二碳酸二叔丁酯(10.8 mL, 46.82 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(343 mg, 2.809 mmol)加入到 2-氨基喹啉-4-醇(1.5 g, 9.364 mmol)的四氫呋喃(50 mL)溶液中，反應液室溫攪拌 3 小時。LCMS 檢測反應已經完全，減壓濃縮除去絕大多數溶劑，殘留物溶解於乙酸乙酯(20 mL)，用水(20 mL)洗滌，水相用乙酸乙酯萃取(15 mL X3)，合併有機相，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品 2-(N,N-二叔丁氧羰基)氨基喹啉-4-基碳酸叔丁酯(4.312 g)。ES-API: $[M+H]^+$= 461.2。

【1229】 步驟二：將碳酸鈉(992 mg, 9.363 mmol)加入到 2-(N,N-二叔丁氧羰基)氨基喹啉-4-基碳酸叔丁酯(4.312 g, 9.363 mmol)的甲

醇(50 mL)和水(10 mL)溶液中，反應液室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應已經完全，減壓濃縮除去絕大多數溶劑，殘留物溶解於水(15 mL)，用草酸調 pH 至弱酸性，大量不溶物析出、過濾，減壓濃縮乾燥得到粗品 2-(N,N-二叔丁氧羰基)氨基喹啉-4-醇(2.908 g, 收率: 86 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 361.1。

【1230】 步驟三：氮氣保護下， 2-(N,N-二叔丁氧羰基)氨基喹啉-4-醇(1.5 g, 4.162 mmol)，(溴乙炔基)三異丙基矽烷(1.305 g, 4.9945 mmol)，醋酸鉀(817 mg, 8.324 mmol)和二氯(對甲基異丙基苯)釕(II)二聚體(255 mg, 0.416 mmol)溶解於 1,4-二氧六環(30 mL)中，反應液加熱至 100 ºC 攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全，反應液冷卻至室溫，經減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/ 石油醚= 0 ~ 10 %)得到黃色固體 2-(N,N-二叔丁氧羰基)氨基-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)喹啉-4-醇(1.442 g, 收率: 64 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 541.3。

【1231】 步驟四：-40 ºC 下， 2-(N,N-二叔丁氧羰基)氨基-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)喹啉-4-醇(1.442 mg, 2.667 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，向反應液依次加入 N,N-二異丙基乙胺(2.2 mL, 15.999 mmol)，三氟甲磺酸酐(0.7 mL, 4.000 mmol)。反應液- 40 ºC 攪拌 30 分鐘。LCMS 檢測反應完全，向反應液加入飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)淬滅反應。二氯甲烷萃取(20 mLX3)，有機相合併，經減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/ 石油醚= 0 ~ 1.9 %)得到黃色油狀物 2-(N,N-二叔丁氧羰基)氨基-5-((三異丙基甲矽基)

乙炔基)喹啉-4-基三氟甲磺酸酯(1.443 g, 收率: 80 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 673.2。

【1232】 步驟五：氮氣保護下， 2-(N,N-二叔丁氧羰基)氨基-5-((三異丙基甲矽基)乙炔基)喹啉-4-基三氟甲磺酸酯(1.443 g, 2.145 mmol)，聯硼酸頻那醇酯(1.362 g, 5.362 mmol)，醋酸鉀(526 mg, 5.362 mmol)和 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(300 mg, 0.429 mmol)溶解於 1,4-二氧六環(30 mL)中，反應液加熱至 105 °C 攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全，反應液冷卻至室溫，經減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/ 石油醚= 0 ~ 2 %)得到 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)喹啉-2-(N,N-二叔丁氧羰基)胺(998 mg, 收率: 72 %)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 651.3。

【1233】 步驟六：氮氣保護下，叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(105 mg, 0.218 mmol)，4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)喹啉-2-(N,N-二叔丁氧羰基)胺 (149 mg, 0.229 mmol)，磷酸鉀(139 mg, 0.654 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(24 mg, 0.033 mmol)溶解於四氫呋喃(3 mL)和水(0.6 mL)中，反應混合物微波 80 °C 攪拌 40 分鐘。LCMS 檢測反應已經完全，反應液經無水硫酸鈉乾燥、 減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/ 石油醚= 0 ~ 15 %)得到叔丁基

(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(N,N-二叔丁氧羰基)氨基-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)喹啉-4-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(184 mg, 收率: 87 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 970.3。

【1234】 步驟七：冰水浴下，叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(N,N-二叔丁氧羰基)氨基-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)喹啉-4-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(184 mg, 0.190 mmol)溶解於無水二氯甲烷(8 mL)，將間氯過氧苯甲酸 (50 mg, 0.247 mmol) 加入到上述溶液中，反應液 0 °C 攪拌 30 分鐘後。LCMS 檢測反應已經完全，向反應液加入二氯甲烷(15 mL)稀釋，用飽和亞硫酸鈉溶液(15 mL)淬滅反應，然後用碳酸氫鈉溶液(15 mL)，飽和食鹽水(15 mL) 洗滌，有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(N,N-二叔丁氧羰基)氨基-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)喹啉-4-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(187 mg, 收率: 67 %)。ES-API: $[M+ H]^+$= 986.3。

【1235】 步驟八：冰水浴下，將(2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(33 mg, 0.189 mmol)溶解於無水四氫呋喃(3 mL)，加入氫化鈉(11.3 mg, 0.283 mmol)，冰水浴下反應 10 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(N,N-二叔丁氧羰基)氨基-5-((三異丙基矽烷

基)乙炔基)喹啉-4-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(93 mg, 0.094 mmol)的四氫呋喃(3 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0 ℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全。反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (10 mLX2)，飽和食鹽水 (10 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(N,N-二叔丁氧羰基)氨基-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)喹啉-4-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(103 mg)。ES-API: $[M-100]^+$= 998.5。

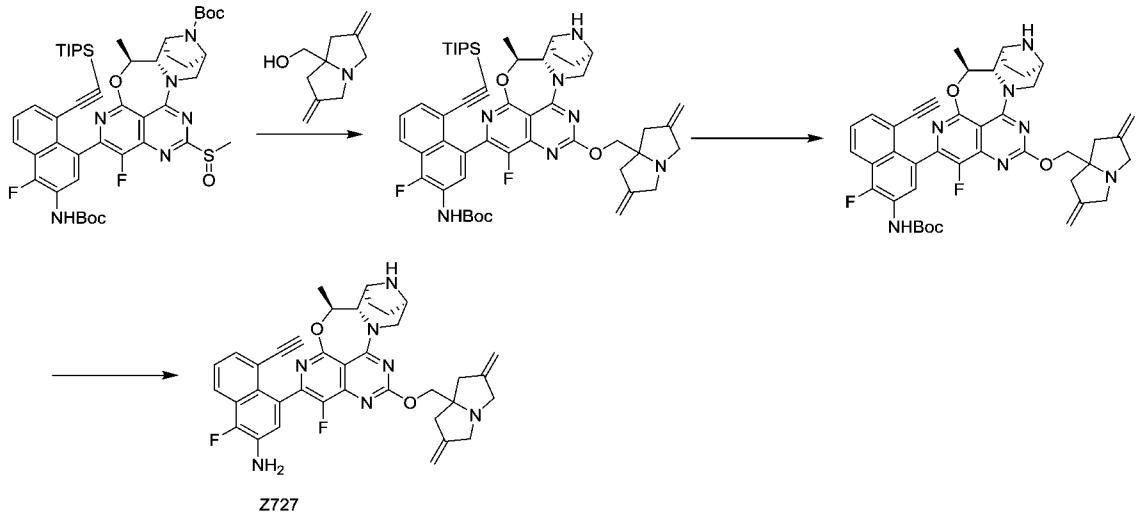
【1236】 步驟九：氟化銫(143 mg, 0.940 mmol)被加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(N,N-二叔丁氧羰基)氨基-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)喹啉-4-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(103 mg, 0.094 mmol)的N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水 (15 mLX2)，飽和食鹽水 (15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(N,N-二叔丁氧羰基)氨基-5-乙炔基喹啉-4-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜

-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(88 mg)。ES-API: $[M-100]^+$= 843.2。

【1237】 步驟十：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(10 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(2-(N,N-二叔丁氧羰基)氨基-5-乙炔基喹啉-4-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(88 mg, 0.093 mmol)的甲醇(1 mL)溶液中，反應混合物升至室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-5-炔基喹啉-2-胺 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)-5-ethynylquinolin-2-amine)(Z726, 12.99 mg, 收率: 22 %)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 643.0。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.67- 7.64 (m, 1 H), 7.54- 7.47 (m, 1 H), 7.44- 7.37 (m, 1 H), 6.91- 6.82 (m, 1 H), 5.40- 5.34 (m, 1 H), 4.57- 4.51 (m, 1 H), 4.31- 4.23 (m, 2 H), 4.09 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 3.72- 3.70 (m, 1 H), 3.63- 3.61 (m, 1 H), 3.48- 3.40 (m, 1 H), 3.22- 3.09 (m, 4 H), 2.89- 2.83 (m, 1 H), 2.61- 2.52 (m, 1 H), 2.39- 2.28

(m, 1 H), 2.21- 1.75 (m, 8 H), 1.57 (t, J1= 6.4 Hz, J2= 12.8 Hz, 3 H).

【1238】 實施例 114 合成(4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(2,6-二亞甲基四氫-1-氫-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘 [1,8-ab]庚烷-2-基)-5-乙炔基-1-氟萘-2-胺 (Z727)



【1239】 步驟一: 0℃下，向(2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇 (40.25 mg, 0.244 mmol)的四氫呋喃(10.0 mL)溶液中加入氫化鈉(12 mg, 0.5 mmol)，該溫度下攪拌 10 分鐘後，再加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基矽)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(110 mg, 0.122 mmol)四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 10 分鐘，室溫下攪拌 0.5 小時。反應結束後，用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析 (甲醇/二氯甲烷=0-5%)純化得到叔丁基 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡

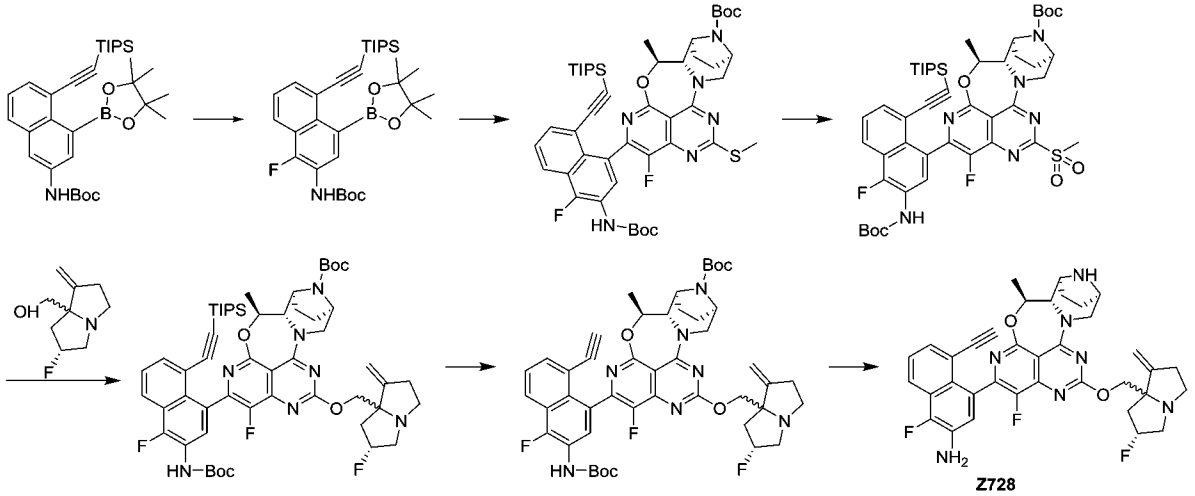
咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-1-氟-5-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸酯 (70 mg, 0.070 mmol, 收率：57.23%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=1004.2。

【1240】 步驟二：向叔丁基 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-二亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-1-氟-5-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸酯(70 mg, 0.070 mmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)溶液中加入氟化銫(105.87 mg, 0.697 mmol)，室溫下攪拌反應 0.5 小時。反應完畢。用水淬滅反應，乙酸乙酯萃取。有機相飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾、濃縮得到叔丁基(4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(2,6-二亞甲基四氫-1-氫-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9- 亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-5-乙炔基-1-氟萘-2-基)氨基甲酸酯 (35 mg, 0.044 mmol, 收率：83.78%)，黃色油。ES-API: $[M+H]^+$=848.3。

【1241】 步驟三：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(1.0mL)緩慢加入到叔丁基(4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(2,6-二亞甲基四氫-1-氫-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-2-基)-5-乙炔基-1-氟萘-2-基)氨基甲酸酯 (35 mg, 0.044 mmol)的乙酸乙酯(1.0 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反

應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(2,6-二亞甲基四氫-1-氫-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘 [1,8-ab]庚烷-2-基)-5-乙炔基-1-氟萘-2-胺 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,6-dimethylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)-5-ethynyl-1-fluoronaphthalen-2-amine)(Z727, 7.1mg, 收率: 23.24%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 648.0。

【1242】 實施例 115 合成 5-乙炔基-1-氟-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)- 基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8 -ab]庚-2-基)萘-2-胺(Z728)



【1243】 步驟一：將(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-5-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1000

mg, 1.819 mmol)溶於乙腈(50 mL)。室溫條件下向上述溶液中加入1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)鹽(837.91 mg, 2.365 mmol)。加入完畢後，反應在室溫條件下攪拌 17 小時。反應完畢後，將反應液濃縮除去乙腈。粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-2%)純化得到(1-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-5-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(550 mg, 0.969 mmol, 收率：53.26%)，紅棕色固體。ES-API: [m +H]$^{+}$= 568.1。

【1244】 步驟二：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (400 mg, 0.830 mmol)，(1-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-5-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(942.17 mg, 1.660 mmol)溶於二氧六環(15 mL)和水(2 mL)中。向上述溶液中加入甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (60.42 mg, 0.083 mmol)和磷酸鉀(528.51 mg, 2.490 mmol)，加入完畢後，反應在 90 度條件下微波攪拌 1 個小時。反應完畢後，向反應液中加入水(20 mL)並用乙酸乙酯(20 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥後過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-18%)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮

雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab] 庚烯-14-羧酸酯(600 mg, 0.676 mmol, 收率 81.49%)，白色固體。ES-API: $[M+h]^+$= 887.3。

【1245】 步驟三：將叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab] 庚烯-14-羧酸酯(720 mg, 0.812 mmol)溶於二氯甲烷(15 mL)。室溫條件下，向上述溶液中加入間氯過氧苯甲酸(純度 85%, 494.30 mg, 2.435 mmol)。加入完畢後，反應在室溫條件下攪拌 1 小時。向反應液中加入飽和硫代硫酸鈉溶液(10 mL)，並用二氯甲烷(15 mLX3)萃取。有機相合併後先後用飽和碳酸氫鈉水溶液(15 mL)和飽和氯化鈉(30 mL)洗滌。有機相經乾燥濃縮得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab] 庚烯-14-羧酸酯 (720 mg, 0.783 mmol, 收率 96.52%)。淺黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 919.3。

【1246】 步驟四：將((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇 (150 mg, 0.876 mmol)溶於四氫呋喃(5 mL)中並冷卻至 0 度。氮氣氛圍下，向上述溶液中加入氫化鈉(60%, 94.00 mg, 2.350 mmol)並攪拌 30 分鐘。而後，向上述溶液中緩慢加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-

六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab] 庚烯-14-羧酸酯 (720 mg, 0.783 mmol)並在 0 度條件下攪拌 2 個小時。向反應液中加入水(20 mL)淬滅反應並用乙酸乙酯(20 mL X 3)萃取。有機相用飽和食鹽水(10 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品。粗品用快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0-3%)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-(((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(550 mg, 0.544 mmol, 收率：69.50%)，淺黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=1010.3。

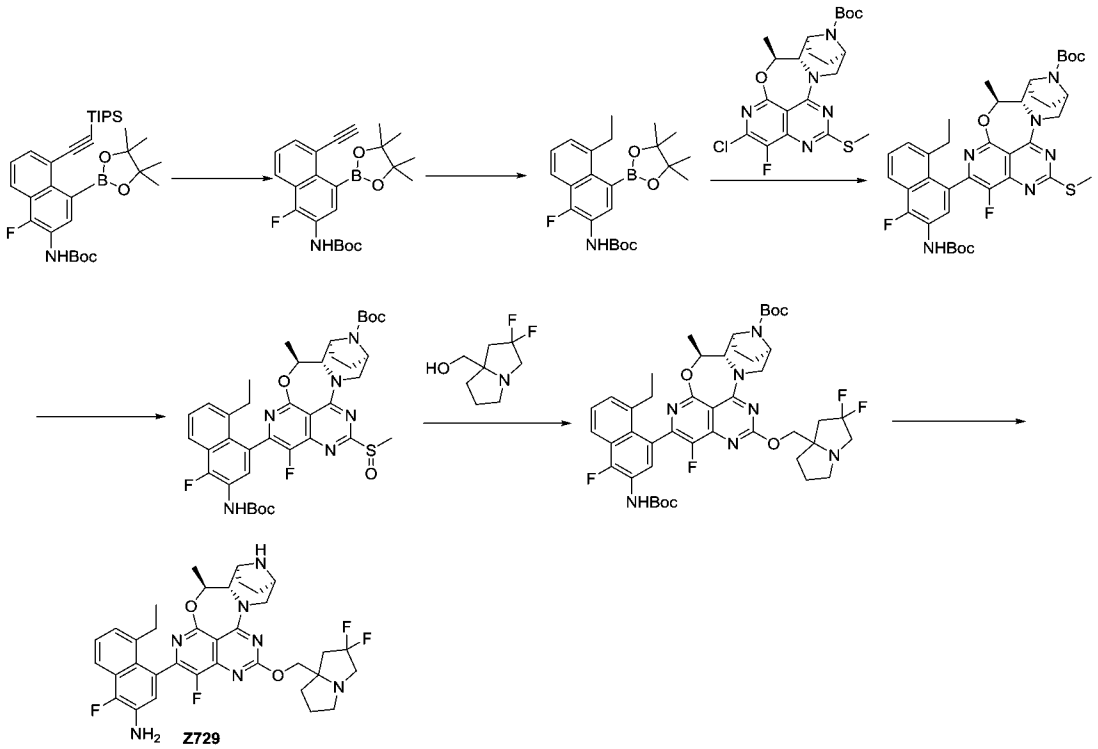
【1247】 步驟五：叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-(((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(550 mg, 0.544 mmol)，氟化銫(826.94 mg, 5.444 mmol)和 *N*, *N*-二甲基甲醯胺(10 mL)的混合溶液在室溫條件下攪拌 2 個小時。向反應液中加入水(30 mL)並用乙酸乙酯(20 mL X2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基-4-氟萘基-1-基)-1-氟-12-(((6R))-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-

氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(400 mg, 0.468 mmol, 收率：86.04%)，淺黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=854.2。

【1248】 步驟六：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基-4-氟萘基-1-基)-1-氟-12-(((6R))-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(400 mg, 0.468 mmol)溶於乙酸乙酯(5 mL)，並冷卻至 0 度。向上述溶液中加入氯化氫的二氧六環溶液(4 M, 15 mL)，反應在 0 度條件下攪拌 2 小時。反應液濃縮後重新用二氯甲烷(2 mL)溶解並用氨的甲醇溶液(7 M)鹼化至鹼性(pH 值為 8)。所得溶液濃縮後，粗品用製備 HPLC(甲酸法 1)純化得到 5-乙炔基-1-氟-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚-2-基)萘-2-胺(5-ethynyl-1-fluoro-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((6R)-6-fluoro-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)naphthalen-2-amine)(Z728, 130mg,0.199 mmol, 收率：42.45%，甲酸鹽)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$=654.2。

【1249】 實施例 116 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟四氫-

1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-5-乙基-1-氟萘-2-胺 (Z729)



【1250】 步驟一：氟化銫(803 mg, 5.285 mmol)被加入到(1-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(300 mg, 0.529 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。1CMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水 (15 mLX 2)，飽和食鹽水 (15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到(5-乙炔基-1-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)萘-2-氨基甲酸叔丁酯(217 mg)。ES-API: $[M-55]^+$= 356.1。

【1251】 步驟二: 將(5-乙炔基-1-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)萘-2-氨基甲酸叔丁酯(217 mg，0.528 mmol)溶解

於甲醇(10 mL)中，向反應液中加入 10 % 鈀炭(45 mg)，然後反應液在氫氣保護下室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，經矽藻土過濾，濾液減壓濃縮得到粗品叔丁基(5-乙基-1-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)萘-2-甲基)氨基甲酸酯(219 mg)。ES-API: $[M-55]^+$= 360.2。

【1252】 步驟三：氮氣保護下，叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80 mg, 0.166 mmol)，叔丁基(5-乙基-1-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)萘-2-甲基)氨基甲酸酯(103 mg, 0.249 mmol)，磷酸鉀(106 mg, 0.498 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(18 mg, 0.025 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)和水(1 mL)中，反應混合物微波 80 °C 攪拌 45 分鐘。LCMS 檢測反應已經完全，反應液經無水硫酸鈉乾燥、減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(乙酸乙酯/ 石油醚= 0 ~ 20 %)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙基-4-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(115 mg, 收率: 94 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 735.3。

【1253】 步驟四：冰水浴下，叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙基-4-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘

[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(143 mg, 0.195 mmol)溶解於無水二氯甲烷(6 mL)，將間氯過氧苯甲酸 (51 mg, 0.254 mmol) 加入到上述溶液中，反應液 0 ºC 攪拌 30 分鐘後。LCMS 檢測反應已經完全，向反應液加入二氯甲烷(15 mL)稀釋，用飽和亞硫酸鈉溶液(15 mL)淬滅反應，然後用碳酸氫鈉溶液(15 mL)，飽和食鹽水(15 mL) 洗滌，有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙基-4-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(146 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 751.3。

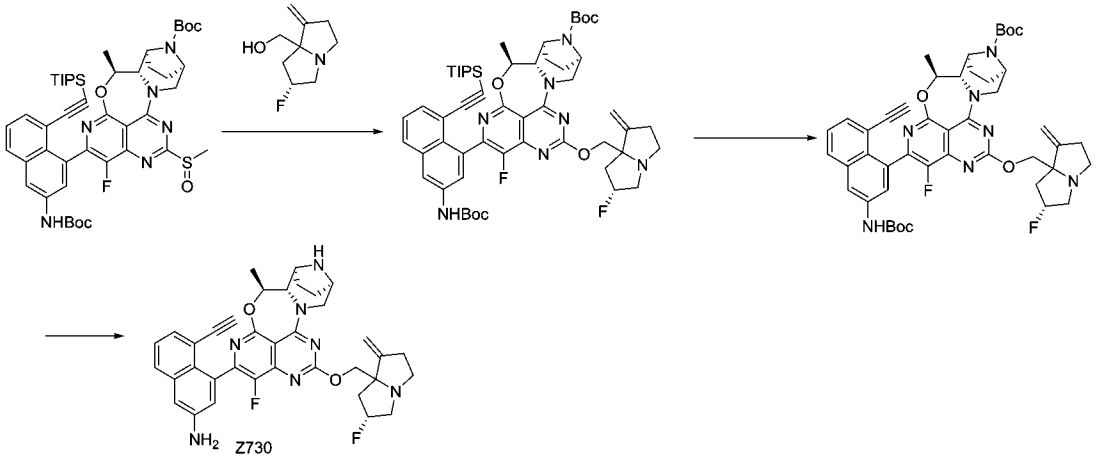
【1254】 步驟五：將(2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(69 mg, 0.389 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(23 mg, 0.583 mmol)，冰水浴下反應 10 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙基-4-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(146 mg, 0.389 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0 ℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全。反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (10 mLX2)，飽和食鹽水 (10 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙基-4-氟萘-1-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-

5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(167 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 864.3。

【1255】 步驟六：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(10 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙基-4-氟萘-1-基)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(167 mg, 0.194 mmol)的甲醇(1 mL)溶液中，反應混合物升至室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-5-乙基-1-氟萘-2-胺 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2,2-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)-5-ethyl-1-fluoronaphthalen-2-amine)(Z729, 13.05 mg, 收率: 10 %)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 664.0。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85- 7.83 (m, 1 H), 7.43- 7.37 (m, 1 H), 7.19- 6.98 (m, 2 H), 5.39- 5.34 (m, 1 H), 4.58- 4.52 (m, 1 H), 4.31- 4.25 (m, 2 H), 4.10- 4.05 (m, 1 H), 3.70- 3.69 (m, 1 H), 3.63-3.59 (m, 1 H), 3.49- 3.39 (m, 1 H), 3.21- 3.09 (m, 3 H), 2.88- 2.82 (m, 1 H), 2.61- 2.47 (m, 2 H), 2.39- 2.17 (m, 3 H),

2.07- 1.77 (m, 7 H), 1.57- 1.54 (m, 3 H), 1.01 (t, J1= 7.6 Hz, J2= 15.2 Hz, 1 H), 0.88 (t, J1= 7.6 Hz, J2= 15.2 Hz, 2H).

【1256】 實施例 117 合成 5-乙炔基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚-2-基)萘-2-胺 (Z730)



【1257】 步驟一：向圓底燒瓶中加入 60%鈉氫(25 mg, 0.62 mmol)和四氫呋喃(5 mL)。將之冷至 0 度，向上述反應液中加入((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(25mg, 0.15 mmol)。室溫下反應 5 分鐘。將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚-14-羧酸酯(110 mg, 0.12 mmol)加到上述反應液中，在室溫下反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應已經完全。向反應液加入飽和氯化銨溶液 (30 mL)。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水 (30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮。粗品

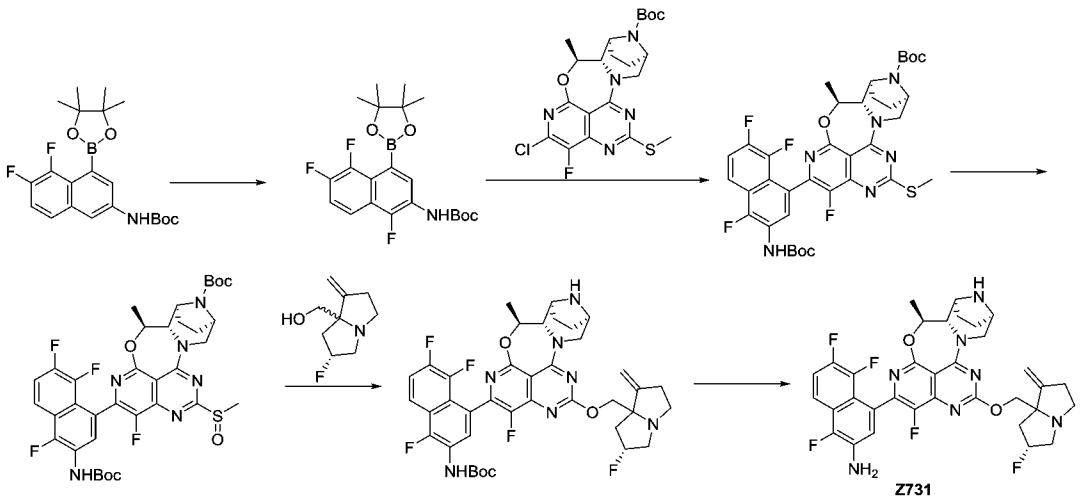
用快速矽膠柱純化(甲醇/二氯甲烷：0-3%)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-(((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(75 mg, 收率: 60%)。ES-API: $[M+H]^+$=992.3。

【1258】 步驟二：向圓底燒瓶中加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-(((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(75 mg, 0.076 mmol)，氟化銫(115 mg, 0.76 mmol)和 N, N-二甲基甲醯胺(3 mL)。反應在室溫下攪拌 1 小時。向反應液中加入水(30 mL)，用乙酸乙酯萃取(30 mLX3)，有機相用飽和食鹽水 (30 mLX2)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(60 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=836.0。

【1259】 步驟三：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-

3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(60 mg, 粗品)溶於乙酸乙酯(1 mL)中。將溶液冷至 0 度，向其中加入 4*M* 的氯化氫/二氧六環溶液(1 mL, 4 mmol)。反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液在 40 度下濃縮乾，粗品用製備 HPLC 純化(甲酸法 1)得到 5-乙炔基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚-2-基)萘-2-胺(5-ethynyl-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((6R)-6-fluoro-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]eptalene-2-yl)naphthalen-2-amine)(Z730, 15mg, 收率：28%, 甲酸鹽)。ES-API: $[M+H]^+$=636.3。^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD): 8.41(s, 2H, Formic acid proton), 7.71-7.67(m, 1H), 7.42-7.27(m, 2H), 7.15-7.01(m, 2H), 5.51-5.20(m, 3H), 4.90-4.86(m, 1H), 4.61-4.45(m, 2H), 4.26-4.18(m, 2H), 3.93-3.79(m, 3H), 3.63-3.48(m, 1H), 3.31-2.95(m, 3H), 2.49-2.26(m, 2H), 2.20-2.10(m, 1H), 1.98-1.85(m, 6H), 1.60-1.57(m, 3H).

【1260】 實施例 118 合成 1,5,6-三氟-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚-2-基)萘-2-胺(Z731)



【1261】 步驟一：將 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)鹽(136 mg, 0.385 mmol)加入到叔丁基(5,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)萘-2-氨基甲酸酯(120 mg, 0.296 mmol)的乙腈(50 mL)溶液中，反應混合物室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應已經完全，減壓濃縮除去溶劑，殘留物經自動快速色譜法在矽膠上純化(乙酸乙酯/ 石油醚= 0 ~ 10 %)得到得到(1,5,6-三氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)萘-2-甲基)氨基甲酸叔丁酯(43 mg, 收率: 34 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 424.0。

【1262】 步驟二：氮氣保護下，叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(48 mg, 0.100 mmol)，(1,5,6-三氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)萘-2-甲基)氨基甲酸叔丁酯(43 mg, 0.102 mmol)，磷酸鉀(64 mg, 0.300 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(11 mg, 0.015 mmol)溶解於四氫呋喃(2 mL)和水(0.4 mL)中，反應混合物微波 80 °C 攪拌 45 分鐘。LCMS 檢測反應已經完全，

反應液經無水硫酸鈉乾燥、 減壓濃縮，粗品經薄層色譜矽膠純化(乙酸乙酯/ 石油醚= 1∶3)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-4,7,8-三氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,9,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(66 mg, 收率: 89 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 743.2。

【1263】 步驟三：冰水浴下，叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-4,7,8-三氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,9,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(66 mg, 0.089 mmol)溶解於無水二氯甲烷(6 mL)，將間氯過氧苯甲酸 (24 mg, 0.116 mmol)加入到上述溶液中，反應液 0 ºC 攪拌 30 分鐘後。LCMS 檢測反應已經完全，向反應液加入二氯甲烷(15 mL)稀釋，用飽和亞硫酸鈉溶液(15 mL)淬滅，然後用碳酸氫鈉溶液(15 mL)，飽和食鹽水(15 mL) 洗滌，有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-4,7,8-三氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,9,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(76 mg)。ES-API: $[M+ H]^+$= 759.2。

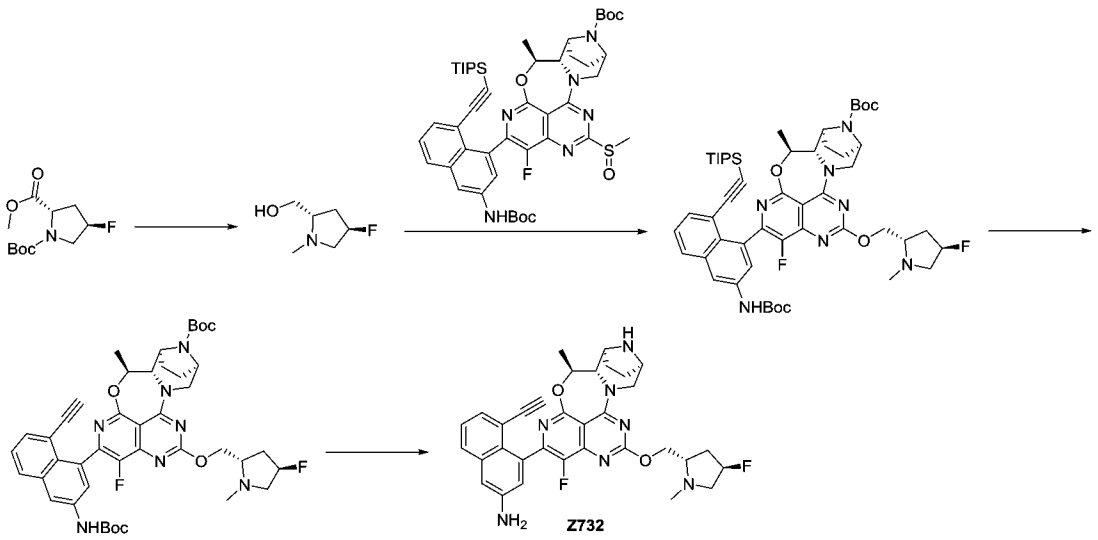
【1264】 步驟四：將((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(34.3 mg, 0.200 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(23 mg, 0.583 mmol)，冰水浴下反應 10 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-4,7,8-三氟萘-1-

基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,9,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(76 mg, 0.100 mmol)的四氫呋喃(3 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全。反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (10 mLX2)，飽和食鹽水 (10 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品叔丁基(1,5,6-三氟-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)萘-2-基)氨基甲酸酯(86 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 866.3。

【1265】 步驟五：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(10 mL)緩慢加入到叔丁基(1,5,6-三氟-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)萘-2-基)氨基甲酸酯(86 mg, 0.099 mmol)的甲醇(1 mL)溶液中，反應混合物升至室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到 1,5,6-三氟-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((6R)-6-氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚-2-基)萘-2-胺 (1,5,6-trifluoro-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((6R)-6-fluoro-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-

methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)naphthalen-2-amine)(Z731, 5.32 mg, 收率: 8 %)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 666.0。

【1266】 實施例 119 合成 5-乙炔基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚-2-甲基)萘-2-胺(Z732)



【1267】 步驟一：氮氣保護下，1-(叔丁基)2-甲基(2S，4R)-4-氟吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (1046 mg, 4.23 mmol)溶解於無水四氫呋喃(25 mL)，混合物置於冰水浴中，四氫鋁鋰溶液 (12.7 mL, 12.69 mmol, 1 M 四氫呋喃溶液) 緩慢滴加到上述溶液中，滴加完畢升至室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應完全，加入十水硫酸鈉淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾、濾液減壓濃縮，得到粗品((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇 (563 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 134.2。

【1268】 步驟二：將((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇(28 mg, 0.208 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(12.5 mg, 0.312 mmol)，冰水浴下反應 10 分鐘，將((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(92 mg, 0.104 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全。反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (10 mLX2)，飽和食鹽水 (10 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(99 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 954.4。

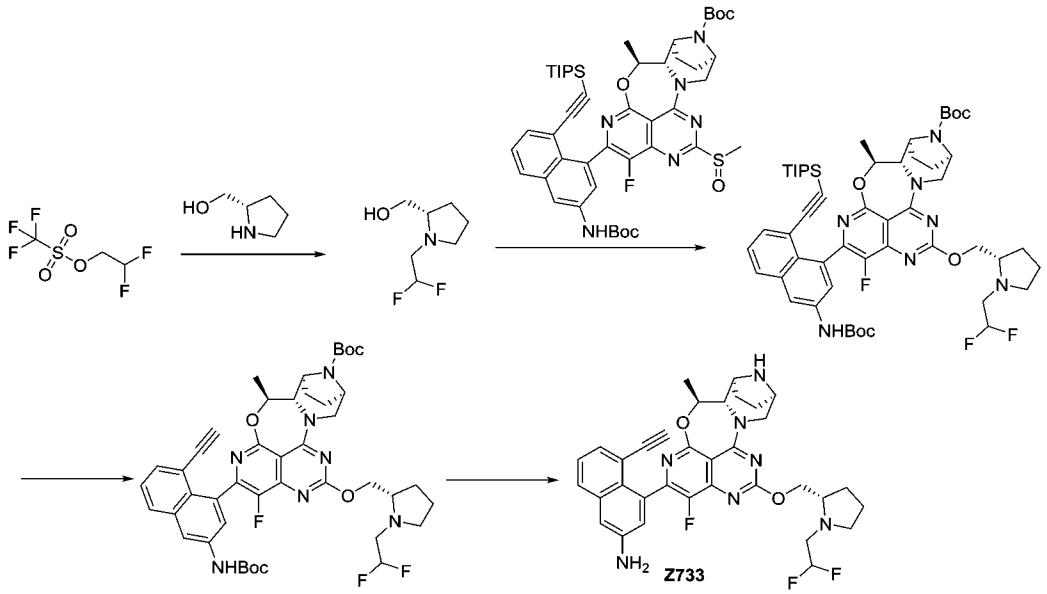
【1269】 步驟三：氟化銫(158 mg, 1.037 mmol)被加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(99 mg, 0.104 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。lCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水 (15 mLX2)，

飽和食鹽水 (15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(82 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 798.1。

【1270】 步驟四：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(10 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-(((2S，4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(82 mg, 0.103 mmol)的甲醇(1 mL)溶液中，反應混合物升至室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到 5-乙炔基-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-12-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚-2-甲基)萘-2-胺(5-ethynyl-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2S,4R)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)naphthalen-2-amine)(Z732, 7.59 mg, 收率: 12 %)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 598.0。H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69- 7.66 (m, 1 H), 7.41- 7.35 (m, 1 H), 7.32- 7.26 (m, 1 H), 7.14- 7.00 (m, 2 H), 5.41- 5.35 (m, 1 H), 5.27- 5.10 (m, 1 H), 4.54- 4.45

(m, 3 H), 4.10- 4.07 (m, 1 H), 3.70- 3.69 (m, 1 H), 3.62- 3.60 (m, 1 H), 3.57- 3.46 (m, 1 H), 3.21- 3.13 (m, 2 H), 2.72- 2.61 (m, 1 H), 2.56 (m, 3 H), 2.35- 2.25 (m, 1 H), 2.09- 1.77 (m, 6 H), 1.57 (t, J1= 6.8 Hz, J2= 13.2 Hz, 3 H).

【1271】 實施例 120 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(Z733)



【1272】 步驟一：(S)-吡咯烷-2-基甲醇 (505 mg, 4.993 mmol)溶解於乙腈 (10 mL)，混合物置於冰水浴中，向反應液中加入 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯 (1.1 g, 5.138 mmol) 和碳酸鉀 (760 mg, 5.499 mmol)，加完後反應液 0 ºC 攪拌 1 h, 後升至室溫攪拌 3 小時。LCMS 檢測反應完全，加入 100 mL 水淬滅反應，乙酸乙酯 (30 mL* 3)萃取，合併有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品(S)-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-基)甲醇 (600 mg, 收率: 73 %)。

ES-API: $[M+H]^+$= 166.1。

【1273】 步驟二：將(S)-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-基)甲醇(34 mg, 0.208 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(12.5 mg, 0.312 mmol)，冰水浴下反應 10 分鐘，將((2S, 4R)-4-氟-1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(92 mg, 0.104 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液滴加到上述反應液中，於 0 ℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全。反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (10 mLX2)，飽和食鹽水 (10 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(102 mg)。ES-API: $[M+ H]^+$= 986.4。

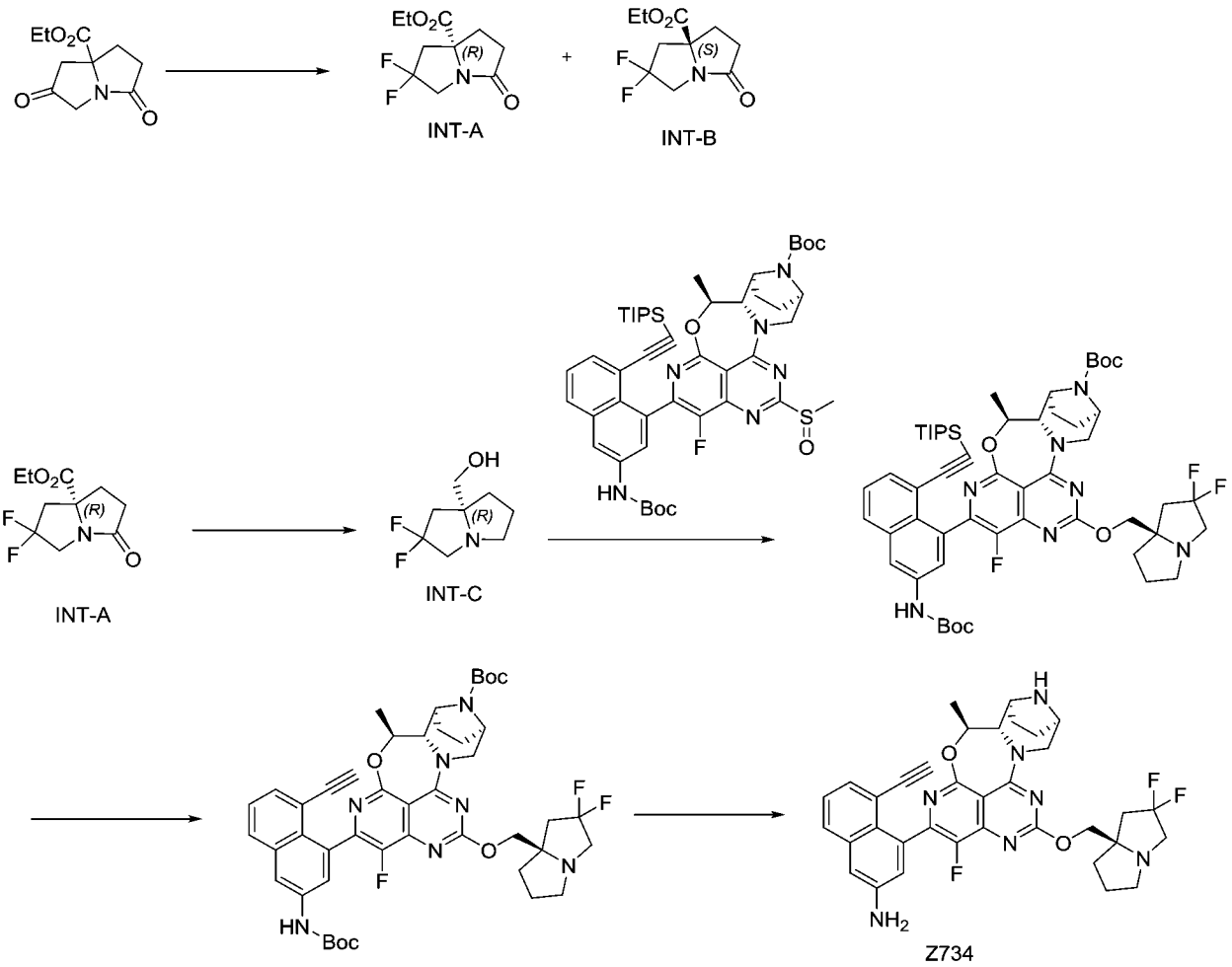
【1274】 步驟三：氟化銫(157 mg, 1.034 mmol)被加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(102 mg, 0.103 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應

已經完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水 (15 mLX2)，飽和食鹽水 (15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-(((S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a，6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a，11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(85 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 830.0。

【1275】 步驟四：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(10 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-(((S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(85 mg, 0.102 mmol)的甲醇(1 mL)溶液中，反應混合物升至室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(Z733, 12.01 mg, 收率: 19 %)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 630.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70- 7.66 (m, 1 H), 7.42- 7.27 (m, 2 H), 7.14 (d, J= 2.4 Hz, 1 H), 7.11- 7.00 (m, 1 H), 6.08- 5.78 (m, 1 H), 5.52- 5.48 (m, 1 H), 4.64- 4.57 (m, 1 H), 4.48- 4.43 (m, 1 H), 4.37- 4.32 (m, 1 H), 4.22- 4.19 (m, 1 H), 4.06- 4.05 (m, 1 H), 3.96- 3.94 (m, 1 H), 3.48- 3.36 (m, 2 H), 3.26- 3.21 (m, 1 H), 3.13- 3.07 (m, 1 H), 2.91- 2.83

(m, 1 H), 2.54- 2.47 (m, 1 H), 2.35- 2.19 (m, 1 H), 2.07- 1.70 (m, 8 H), 1.58 (t, J1= 6.8 Hz, J2= 13.2 Hz, 3 H).

【1276】 實施例 121 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(Z734)和 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(Z735)



【1277】 步驟一：冰水浴下，將二乙氨基三氟化硫(1.9 mL, 14.2

mmol)緩慢加入到 2,5-二氧四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(1 g, 4.73 mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液中。撤去冰浴，反應在室溫下攪拌 16 小時。冰水浴下，用飽和碳酸氫鈉淬滅反應液。用乙酸乙酯萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥。過濾，濃縮濾液。殘留物用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-40%)得到消旋體(800mg)。消旋體經手性拆分(色譜柱：Daicel CHIRALPAK® IG 250*4.6 mm, 5μM；流動相: 乙醇 : 正己烷=30:70；流速:1 mL/min；柱溫：30℃)得到兩個異構體。其中一個異構體指定為(R)-2,2-二氟-5-氧代四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(INT-A, 270 mg, 峰 1, 保留時間=7.419 min)，白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=234.1。另一個異構體指定為(S)-2,2-二氟-5-氧代四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(INT-B, 220 mg, 峰 2, 保留時間=12.34 min)，白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=234.1。

【1278】 步驟二：冰水浴下，將 1*M* 四氫鋁鋰的四氫呋喃溶液(4.63 mL, 4.63 mmol)緩慢加入到(R)-2,2-二氟-5-氧代四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(INT-A, 270 mg, 1.16 mmol)的四氫呋喃溶液(5 mL)溶液中。撤去冰浴，反應在 65 度下攪拌 5 小時。將反應液冷至 0 度，滴加 15%氫氧化鈉水溶液(0.1 mL)。用矽藻土過濾，將濾液濃縮得到(R)-(2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(130 mg, 收率 63%)。ES-API:$[M+Na]^+$=178.0。

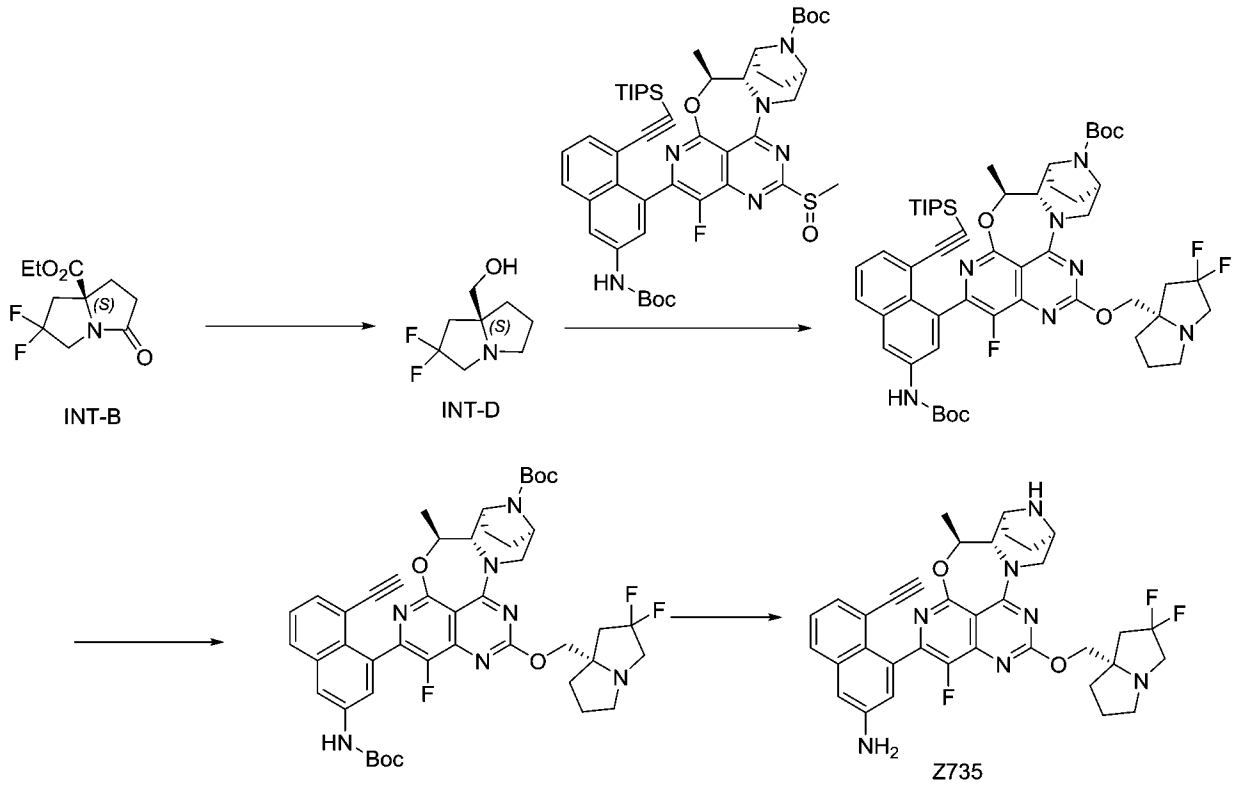
【1279】 步驟三：將(R)-(2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(50 mg, 0.28 mmol)溶解於無水四氫呋喃(6 mL)，冰水浴下，加入

氫化鈉(24 mg, 0.59 mmol)，室溫下反應 5 分鐘。將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab] 庚烯-14-羧酸酯(150 mg, 0.17 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，室溫反應 30 分鐘。用水 (30 mL)淬滅反應液，用乙酸乙酯萃取(30 mLX2)，用飽和食鹽水 (60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)- 1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11, 13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab] 庚烯-14-羧酸酯(100mg, 收率 59%)。ES-API: $[M+H]^+$= 998.2。

【1280】 步驟四：將氟化銫(152 mg, 1 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11, 13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab] 庚烯-14-羧酸酯(100 mg, 0.1 mmol)的N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(30 mL)稀釋，飽和食鹽水 (30mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-

(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲基亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 842.0。

【1281】 步驟五：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(3 mL)緩慢加入到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80mg, 粗品)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 1)純化得到 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-2,2-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)-5-ethynylnaphthalen-2-amine)(Z734, 15 mg, 收率：24%)。ES-API: $[M+H]^+$= 642.2。



【1282】 步驟一：冰水浴下，將 1*M* 四氫鋁鋰的四氫呋喃溶液(3.77 mL, 3.77 mmol)緩慢加入到(S)-2,2-二氟-5-氧代四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(INT-B, 220 mg, 0.94 mmol)的四氫呋喃溶液(5 mL)溶液中。撤去冰浴，反應在 65 度下攪拌 5 小時。將反應液冷至 0 度，滴加 15%氫氧化鈉水溶液(0.1 mL)。用矽藻土過濾，將濾液濃縮得到(S)-(2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(100 mg, 收率：59%)。ES-API:$[M+Na]^+$=178.0。

【1283】 步驟二：將(S)-(2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(50 mg, 0.28 mmol)溶解於無水四氫呋喃(6 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(24 mg, 0.59 mmol)，室溫下反應 5 分鐘。將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基- 12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab] 庚烯-

14-羧酸酯(150 mg, 0.17 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，室溫反應 30 分鐘。用水 (30 mL)淬滅反應液，用乙酸乙酯萃取(30 mL*2)，用飽和食鹽水 (60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((S)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11, 13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab] 庚烯-14-羧酸酯(40mg, 收率：23%)。ES-API: $[M+H]^+$= 998.2。

【1284】 步驟三：將氟化銫(61 mg, 0.4 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((S)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11, 13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab] 庚烯-14-羧酸酯(40 mg, 0.04 mmol)的N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(30 mL)稀釋，飽和食鹽水 (30mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-(((S)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(30mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 842.0。

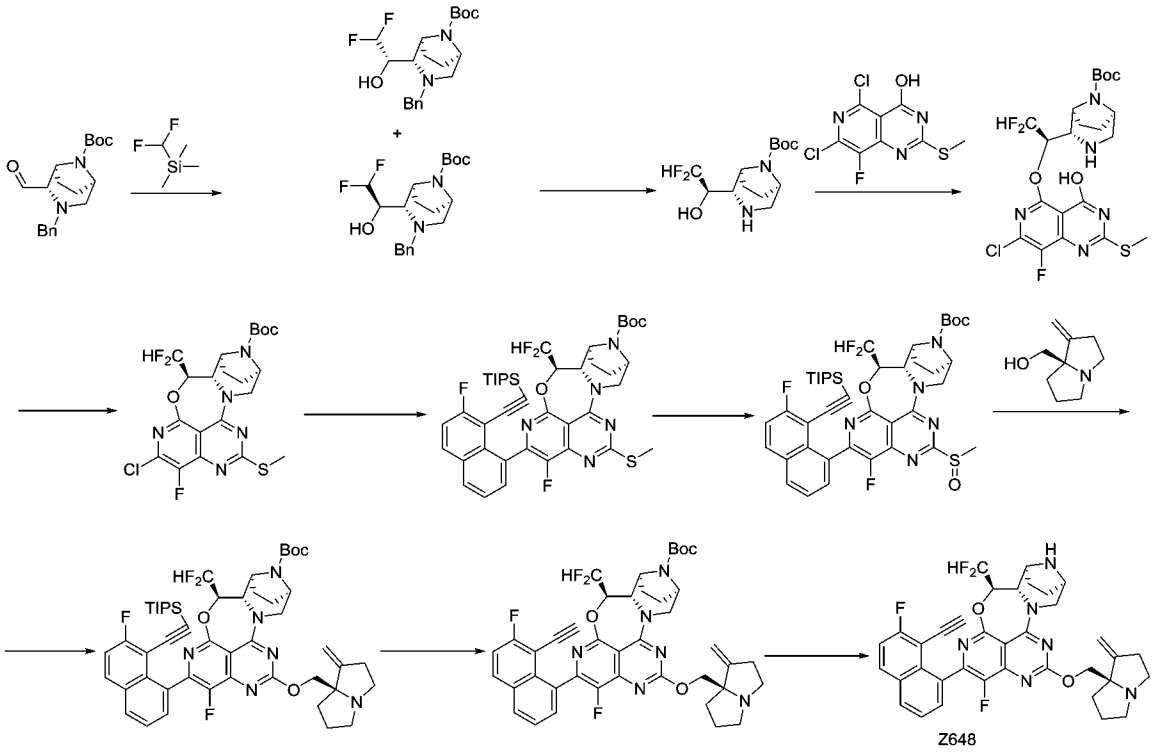
【1285】 步驟四： 冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(2 mL)

緩慢加入到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-(((S)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(30mg, 粗品)的乙腈(2 mL)溶液中，反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 1)純化得到 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-2,2-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)-5-ethynylnaphthalen-2-amine)(Z735, 5 mg, 收率: 21%)。ES-API: $[M+H]^+$= 642.2。

^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):7.69-7.65(m,1H),7.41-7.26(m,2H),7.13-6.99(m,2H),5.40-5.36(m,1H),4.57-4.48(m,1H),4.30-4.22(m,2H),4.09-4.06(m,1H),3.71-3.61(m,2H),3.48-3.38(m,1H),3.21-2.99(m,4H),2.90-2.75(m,1H),2.65-2.50(m,1H),2.38-2.28 (m,1H),2.20-1.75(m,8H),1.58-1.55(m,3H)。

【1286】 實施例 122 合成 (5R,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五

氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z648)



【1287】 步驟一：(1S,2S,5R)-3-苄基-2-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.15 g, 3.48 mmol)和(二氟甲基)三甲基矽烷(1.08 g, 8.70 mmol)溶於 N, N-二甲基甲醯胺(10 mL)0°C 下加入氟化銫(159 mg, 1.04 mmol)，反應在室溫下攪拌 18 小時。加入 1.0 M 四丁基氟化銨的四氫呋喃溶液(3.48 mL, 3.48 mmol)，反應在室溫下繼續攪拌 1 小時。反應液用水(10 mL)淬滅，用乙酸乙酯(40 mL)萃取。有機相用飽和食鹽水(15 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-10%)得到(1S,2S,5R)-3-苄基-2-((S)-2,2-二氟-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(異構體 1, 470 mg, 收率: 35.3%)，無色液體。ES-API: $[M+H]^+$= 383.0。(柱型：X-Bridge C18, 4.6*50mm,3.5um; 流動相體系: A: 10mmol 碳酸氫銨水溶液; B:

製備級乙腈; 流速: 1.7mL/min; B%=10%-95%; 柱溫: 40°C; 保留時間：1.74min)。和(1S,2S,5R)-3-苄基-2-((R)-2,2-二氟-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(異構體 2, 700 mg, 收率: 52.6%)，無色液體。ES-API: $[M+H]^+$= 383.0。(柱型：X-Bridge C18, 4.6*50mm,3.5um; 流動相體系: A: 10mmol 碳酸氫銨水溶液; B: 製備級乙腈; 流速: 1.7mL/min; B%=10%-95%; 柱溫: 40°C; 保留時間：1.71min)。

【1288】 步驟二(1S,2S,5R)-3-苄基-2-((R)-2,2-二氟-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯 (760 mg, 1.99 mmol)溶於甲醇(15 mL)和 7M 氨甲醇溶液(1 mL)加入 10%鈀碳 (150 mg)，反應在氫氣球下室溫攪拌 18 小時。反應液用矽藻土過濾，濾餅用甲醇洗滌，濾液濃縮得到目標產物(1S,2S,5R)-2-((R)-2,2-二氟-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(580 mg, 收率: 99.8%)，無色液體。ES-API: $[M+H]^+$= 293.0。

【1289】 步驟三：(1S,2S,5R)-2-((R)-2,2-二氟-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(550 mg, 1.88 mmol)溶於四氫呋喃(30 mL)，在 0 °C 加入 60%氫化鈉(376 mg, 9.41 mmol)，反應在 0 °C 攪拌 30 分鐘後，加入 5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-醇(632 mg, 2.26 mmol)，反應在室溫下攪拌 18 小時。反應液加入飽和氯化銨溶液(2 mL)和水(20 mL)，用乙酸乙酯(100 mL)萃取。混合有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到目標產物(1R,2S,5S)-2-((R)-1-((7-氯-8-氟-4-

羥基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2,2-二氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.0g, 收率: 99.2%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 535.9。

【1290】 步驟四：(1R,2S,5S)-2-((R)-1-((7-氯-8-氟-4-羥基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2,2-二氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.0 g, 1.87 mmol)和二異丙基乙胺(1.21 g, 9.33 mmol)溶於二氯甲烷(25 mL)室溫下加入 1-丙基磷酸酐 50% 乙酸乙酯溶液(3.56 g, 5.60 mmol)，反應在室溫下攪拌 18 小時。反應液加入二氯甲烷(50 mL)，依次用水(25 mL×2)，飽和食鹽水(25 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-20%)得到目標產物(5R,5aS,6S，9R)-2-氯-5-(二氟甲基)-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(435 mg, 收率: 45.0%)，淡橘紅色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 517.9。

【1291】 步驟五：向 5 mL 微波管加入(5R,5aS,6S,9R)-2-氯-5-(二氟甲基)-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(130 mg, 0.25 mmol)，((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(182 mg, 0 .40 mmol)，磷酸鉀(160 mg, 0.75 mmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (18 mg, 0.025 mmol)，四氫呋喃(2.5 mL)和水(0.5 mL)，用氮氣吹 30 秒，反應在微波反應器中 80 °C 攪拌 30 分

鐘。反應液加入乙酸乙酯(40 mL)和水(10 mL)。分離的有機相用飽和食鹽水(10 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-30%)得到目標產物(5R,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘 [1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(200 mg, 收率: 98.6%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=808.2。

【1292】 步驟六：(5R,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(200 mg, 0.25 mmol)溶於二氯甲烷 (15 mL)在室溫下加入間氯過氧苯甲酸(65 mg, 0.32 mmol)，反應在冰浴下攪拌 1 小時。反應液加入二氯甲烷(30 mL)，依次用飽和硫代硫酸鈉(2 mL)，飽和碳酸氫鈉(15 mL)，飽和食鹽水(15 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到目標產物(5R,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(195 mg,收率: 95.6%)，淡黃色固體。ES-API:$[M+H]^+$=824.2。

【1293】 步驟七：(R)-(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7A(5H)-基)甲醇(73 mg, 0.47 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)在 0℃下加入 60%氫化鈉(57 mg, 1.42 mmol)，反應在該溫度下攪拌 30 分鐘後滴加

(5R,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(195 mg, 0.24 mmol)的四氫呋喃溶液(3 mL)，反應該冰浴下攪拌 30 分鐘。反應液加入飽和氯化銨溶液(2 mL)和水(5 mL)，乙酸乙酯(40 mL)萃取。有機相用飽和食鹽水(15 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(甲醇/二氯甲烷：0-5%)得到目標產物(5R,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(100 mg, 收率: 46.3%)，淡棕色固體。ES-API: $[M+H]^+$=913.3。

【1294】 步驟八：(5R,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(100 mg, 0.11 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)室溫下加入氟化銫(166 mg, 1.10 mmol)，反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液加入乙酸乙酯(50 mL)，依次用水(15 mL)，稀食鹽水(15 mL×3)，飽和食鹽水(15 mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到目標產物(5R,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-2-(8-乙炔基 7-氟萘-1-基)-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-

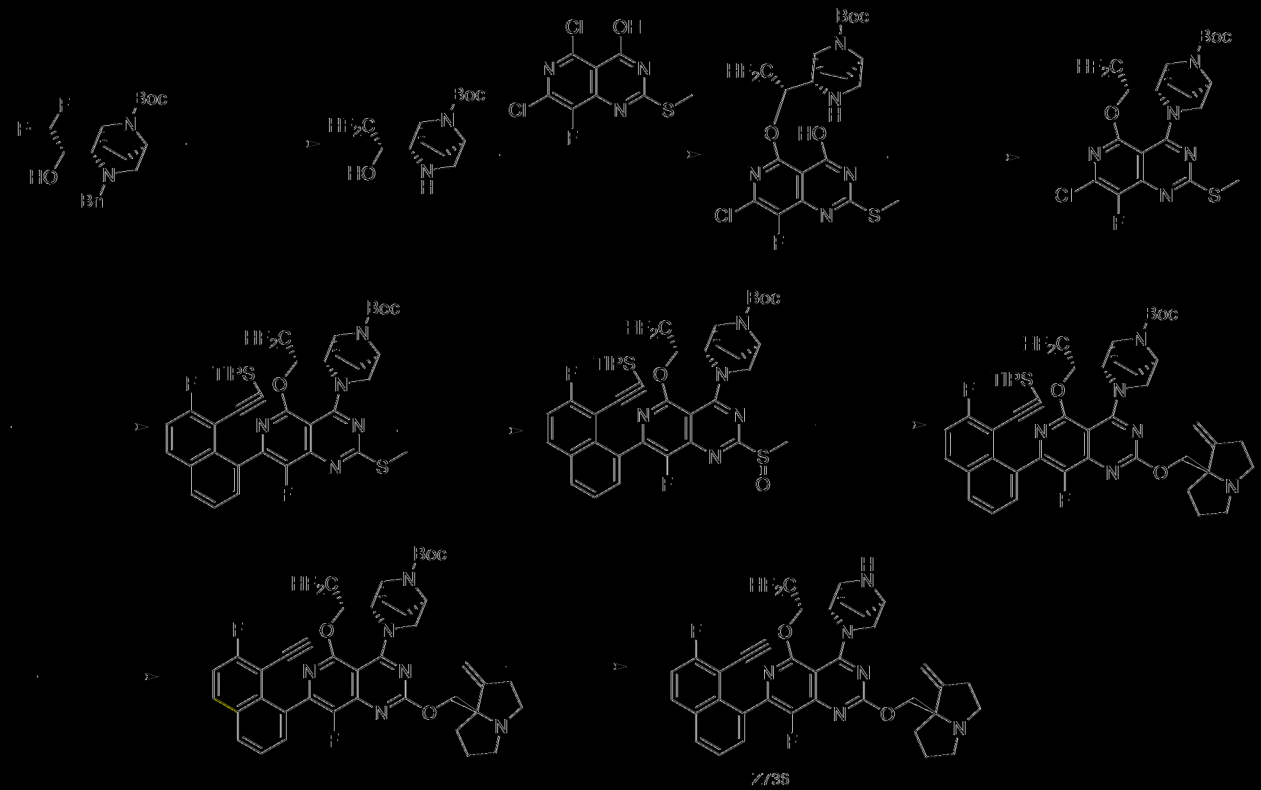
4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(82 mg, 收率: 98.9%)，淡棕色固體。ES-API: $[M+H]^+$=757.2。

【1295】 步驟九：(5R,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-2-(8-乙炔基 7-氟萘-1-基)-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(77 mg, 0.10 mmol)溶於乙腈(2 mL)，0 ℃下加入 4M 氯化氫 1,4-二氧六環(2 mL)，反應在室溫下攪拌 2 小時。反應液減壓濃縮。粗品用製備 HPLC(甲酸法 1)得到目標產物(5R,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯

((5R,5aS,6S,9R)-5-(difluoromethyl)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((R)-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene)(Z648, 28 mg, 收率 36.7%, 甲酸鹽)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 657.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (s, 2H), 8.18 – 8.05 (m, 2H), 7.71 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.38 (m, 1H), 6.59 – 6.29 (m, 1H), 5.66 – 5.14 (m, 3H), 5.04 – 4.92 (m, 1H), 4.85 – 4.42 (m, 4H), 4.02 – 3.48 (m, 5H), 3.42 – 3.21 (m, 2H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.54 – 1.76 (m, 9H).

【1296】 實施例 123 合成 (5S,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-2-(8-乙

炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((R)-1-甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z/36)



Z/35

[1297] 步驟一：(1S,2S,5R)-3-苄基-2-((S)-2,2-二氟-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯（470 mg, 1.23 mmol)溶於甲醇(10 mL)和7M氨甲醇溶液(0.7 mL)加入10%鈀碳（100 mg)，反應在氫氣球下室溫攪拌18小時。反應液用矽藻土過濾，濾餅用甲醇洗滌，濾液濃縮得到目標產物(1S,2S,5R)-2-((S)-2,2-二氟-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(350 mg，收率：97.4%)，無色液體。ES-API: [M+H]+ = 293.0。

[1298] 步驟二：(1S,2S,5R)-2-((S)-2,2-二氟-1-羥乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(350 mg,1.20 mmol)溶於四氫呋喃(25 mL)在0 °C加入60%氫化鈉(240 mg, 5.99 mmol)，反應在0 °C

攪拌 30 分鐘後，加入 5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(402 mg，1.44 mmol)，反應在室溫下攪拌 18 小時。反應液加入飽和氯化銨溶液(2 mL)和水(20 mL)，用乙酸乙酯(100 mL)萃取。混合有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-50%)得到目標產物(1R,2S,5S)-2-((S)-1-((7-氯-8-氟-4-羥基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2,2-二氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(500 mg,收率: 77.9%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 535.9。

【1299】 步驟三：(1R,2S,5S)-2-((S)-1-((7-氯-8-氟-4-羥基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2,2-二氟乙基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(500 mg, 0.93 mmol)和二異丙基乙胺(603 mg, 4.66 mmol)溶於二氯甲烷(15 mL)室溫下加入 1-丙基磷酸酐 50%乙酸乙酯溶液(1.78 g, 2.80 mmol)，反應在室溫下攪拌 18 小時。反應液加入二氯甲烷(50 mL)，依次用水(25 mL×2)，飽和食鹽水(25 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-20%)得到目標產物(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-5-(二氟甲基)-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(350 mg, 收率: 72.4%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 517.9。

【1300】 步驟四：向 5 mL 微波管加入：(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-5-(二氟甲基)-1-氟-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-

3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(100 mg,0.19 mmol)，((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(140 mg,0.31 mmol)，磷酸鉀(123 mg,0.58 mmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (14 mg,0.019 mmol)，四氫呋喃(2.5 mL)和水(0.5 mL)，用氮氣吹 30 秒，反應在微波反應器中 80 °C 攪拌 30 分鐘。反應液加入乙酸乙酯(40 mL)和水(10 mL)。分離的有機相用飽和食鹽水(10 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-30%)得到目標產物(5S,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(150 mg, 收率: 96.1%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=808.2。

【1301】 步驟五：(5S,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(150 mg, 0.19 mmol)溶於二氯甲烷 (15 mL)在室溫下加入間氯過氧苯甲酸(49 mg,0.24 mmol)，反應在冰浴下攪拌 1 小時。反應液加入二氯甲烷(30 mL)，依次用飽和硫代硫酸鈉(2 mL)，飽和碳酸氫鈉(15 mL)，飽和食鹽水(15 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到目標產物(5S,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(甲基亞

碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(150 mg,收率: 98.1%)，淡黃色固體。ES-API:$[M+H]^+$=824.0。

【1302】 步驟六：(R)-(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(56 mg, 0.36 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)在 0℃下加入 60%氫化鈉(44 mg, 1.09 mmol)，反應在該溫度下攪拌 30 分鐘後滴加(5S,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(150 mg, 0.18 mmol)的四氫呋喃溶液(3 mL)，反應該冰浴下攪拌 30 分鐘。反應液加入飽和氯化銨溶液(2 mL)和水(5 mL)，乙酸乙酯(40 mL)萃取。有機相用飽和食鹽水(15 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(甲醇/二氯甲烷：0-5%)得到目標產物(5S,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(78 mg,收率: 46.9%)，淡棕色固體。ES-API: $[M+H]^+$=913.3。

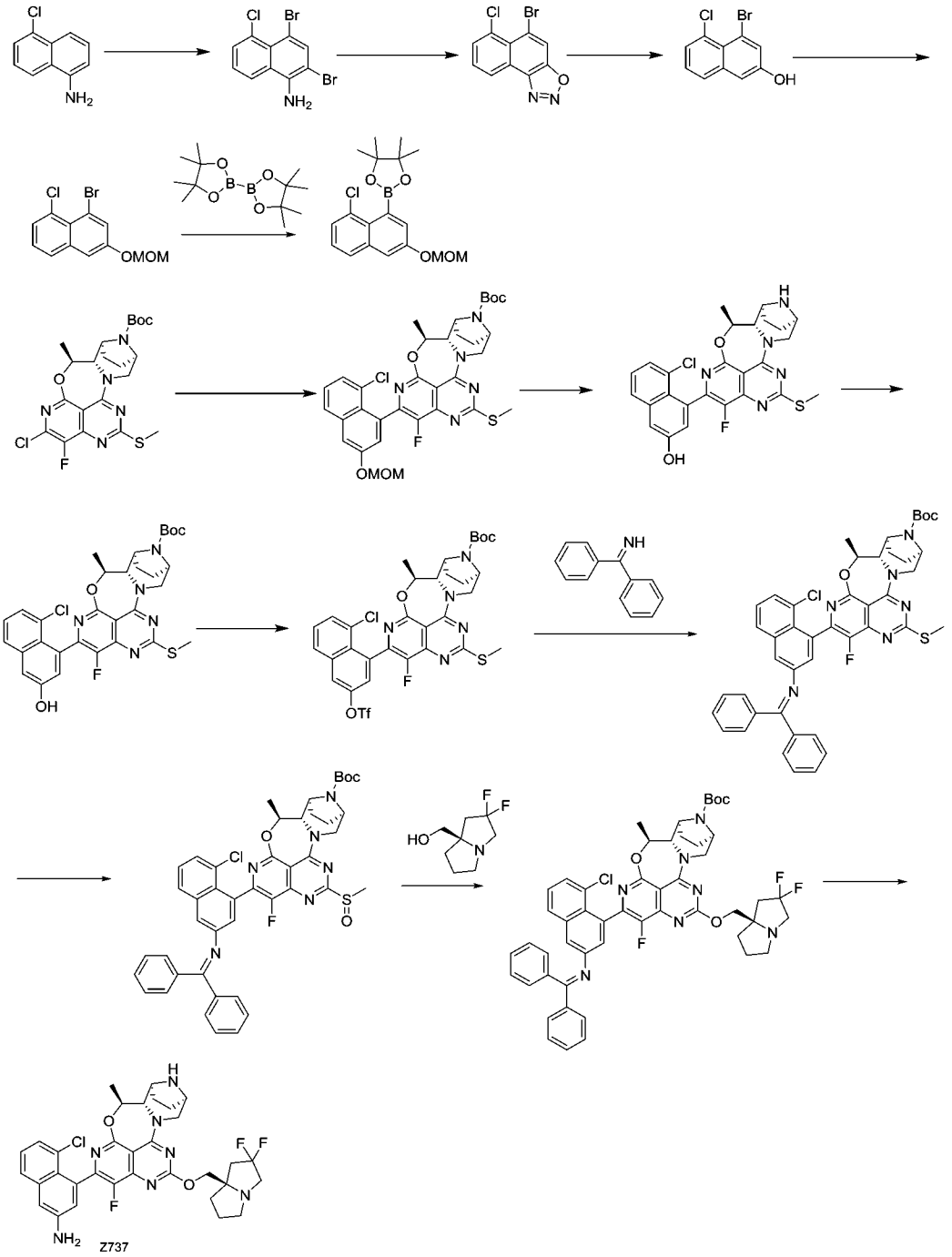
【1303】 步驟七：(5S,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(78 mg,0.085 mmol)

溶於 N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)室溫下加入氟化銫(130 mg, 0.85 mmol)，反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液加入乙酸乙酯(50 mL)，依次用水(15 mL)，稀食鹽水(15 mL×3)，飽和食鹽水(15 mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到目標產物(5S,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-2-(8-乙炔基 7-氟萘-1-基)-12-(R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(64 mg,收率: 99.0%)，淡棕色固體。ES-API: $[M+H]^+$=757.2。

【1304】 步驟八：(5R,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-2-(8-乙炔基 7-氟萘-1-基)-12-(R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(64 mg,0.085 mmol)溶於乙腈(1.5 mL)，0℃下加入 4M 氯化氫 1, 4-二氧六環(1.5 mL)，反應在室溫下攪拌 2 小時。反應液減壓濃縮。粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到目標產物(5S,5aS,6S,9R)-5-(二氟甲基)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5S,5aS,6S,9R)-5-(difluoromethyl)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-12-(((R)-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene) (Z736, 18 mg, 收率: 32.4%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 657.2。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 – 8.05 (m, 2H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 1H), 6.42 (td, *J* = 53.2, 7.2 Hz, 1H), 5.45 – 5.06 (m, 3H), 4.79 – 4.55 (m, 1H), 4.46 – 4.25 (m, 2H), 4.06 – 3.89 (m, 2H), 3.83 – 3.71 (m, 2H), 3.56 – 3.42 (m, 1H), 3.28 – 3.10 (m, 2H), 2.88 – 2.63 (m, 3H), 2.25 – 1.68 (m, 9H).

【1305】 實施例 124 合成 5-氯-4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-胺 (Z737)



【1306】 步驟一: 取 5-氯萘-1-胺(6.2 g, 34.904 mmol)溶於乙酸(150 mL) 加入溴(4.217 mL, 76.789 mmol)的乙酸(150 mL) 溶液，70℃反應 4 小時，冷卻至室溫，抽濾，固體溶於 20%氫氧化鈉溶液(600 mL)，室溫攪拌 20 分鐘，抽濾，得到固體溶於二氯甲烷(50 mL)，有機相水(30 mL)洗，氯化鈉溶液(20 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濃縮得到 2,4-二溴-5-氯萘-1-胺(9 g, 26.832 mmol, 收率:

76.87%)。ES-API: $[M+H]^+$=335.2。

【1307】 步驟二：取 2,4-二溴-5-氯萘-1-胺(4.5 g, 13.416 mmol)溶於乙酸(87 mL)，丙酸(14 mL)，5℃加入亞硝酸鈉(1.30 g, 18.782 mmol)，攪拌 1 小時，抽濾，倒入水(20 mL)中，抽濾，固體溶於二氯甲烷(50 mL)，有機相水(30 mL)洗，氯化鈉溶液(20 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濃縮得到 5-溴-6-氯萘并[1,2-d][1,2,3]噁二唑(3.3 g, 11.640 mmol, 收率：86.76%)。ES-API: $[M+H]^+$=284.8。

【1308】 步驟三：取 5-溴-6-氯萘并[1,2-d][1,2,3]噁二唑(1.2 g, 4.233 mmol)溶於乙醇(14 mL)，冰浴下加入硼氫化鈉(0.32 g, 8.465 mmol)，室溫反應 2 小時，抽濾，加壓濃縮，倒入水(25 mL)中，二氯甲烷(25 mL)萃取，有機相水(30 mL)洗，氯化鈉溶液(20 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濃縮得到 4-溴-5-氯萘-2-醇(0.8 g, 3.107 mmol, 收率：73.40%)。

【1309】 步驟四：取 4-溴-5-氯萘-2-醇(0.8 g, 3.107 mmol)溶於二氯甲烷，冰水浴下加入 N,N-二異丙基乙二胺(1706.54 mg, 13.203 mmol)，溴甲基甲基醚(536.22 mg, 4.291 mmol)，室溫反應過夜，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(乙酸乙酯：石油醚=95：5)純化得到 1-溴-8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘(300 mg, 0.995 mmol, 收率：30.14%)，黃色固體。

【1310】 步驟五：取 1-溴-8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘(0.45 g, 1.492 mmol)，聯硼酸頻那醇酯(0.76 g, 2.984 mmol)，1,1-二(二苯膦基)二茂鐵二氯化鈀 (0.11 g, 0.149 mmol)，乙酸鉀(0.37 g, 3.731 mmol)

溶於 1,4-二氧六環(8 mL)，氮氣下 95℃反應 2 小時，減壓濃縮，粗品過矽膠柱(二氯甲烷：石油醚=25：75)得到 2-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(0.22 g, 0.631 mmol, 收率: 42.29%)。白色固體。ES-API: $[M+H]^+$=349.0。

【1311】 步驟六：取 2-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(130.20 mg, 0.373 mmol)和叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(150 mg, 0.311 mmol)溶於四氫呋喃(2 mL)和水(0.5 mL)，加入磷酸鉀 (132.12 mg, 0.622 mmol)，氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (3.26 mg, 0.004 mmol)，加入完畢後，反應在 65 ℃條件下攪拌 15 個小時。反應完畢後，向反應液中加入水(5 mL)並用乙酸乙酯(5 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(10 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥後過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (88 mg, 0.132 mmol, 收率：42.32%)。ES-API: $[M+H]^+$=667.9。

【1312】 步驟七：取叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(88

mg, 0.132 mmol)溶於乙腈(3 mL)，加入鹽酸二氧六環(1 mL, 0.132 mmol)，室溫反應 1 小時，反應液減壓濃縮得到 5-氯-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-醇(65 mg, 0.124 mmol, 收率：94.19%)。 ES-API: $[M+H]^+$=523.9

【1313】 步驟八：取 5-氯-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-醇(65 mg, 0.124 mmol) 溶於二氯甲烷(4 mL)，加入二碳酸二叔丁酯(0.031 mL, 0.136 mmol)，三乙胺(25.06 mg, 0.248 mmol)，室溫反應 18 小時，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(乙酸乙酯/石油醚：0-40%)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (70 mg, 0.112 mmol, 收率：90.42%) ES-API: $[M+H]^+$=624.0。

【1314】 步驟九：-40 ℃將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(70 mg, 0.112 mmo) 溶於二氯甲烷，加入 N,N-二異丙基乙二胺(31.06 mg, 0.240 mmol)，三氟甲磺酸酐(54.25 mg, 0.192 mmol)，反應 2 小時，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(乙酸乙酯/石油醚：0-20%)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-

3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (77 mg, 0.102 mmol, 收率：90.79%) 。

【1315】 步驟十：取叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (59.74 mg, 0.079 mmol)，二苯甲酮亞胺(18.61 mg, 0.103 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈀 (7.23 mg, 0.008 mmol，4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽 (9.14 mg, 0.016 mmol)，碳酸銫 (64.35 mg, 0.197 mmol)溶於 1,4-二氧六環 (1 mL) ，氮氣保護 110℃ 反應 2 小時，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)純化得到 叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯-3-((二苯甲酮亞胺)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(50 mg, 0.064 mmol, 收率: 80.39%) ES-API: $[M+H]^+$=786.9。

【1316】 步驟十一: 取叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯-3-((二苯甲酮亞胺)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(50 mg, 0.064 mmol)溶於二氯甲烷(2 mL)，加入間氯苯甲酸(19.95 mg, 0.116 mmol)，室溫反應 2 小時，反應完畢後，向反應液中加入亞硫酸鈉溶液(5 mL)，並用二氯甲烷(5 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(10 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥後過濾濃縮，得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯-3-((二苯甲酮亞胺)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-

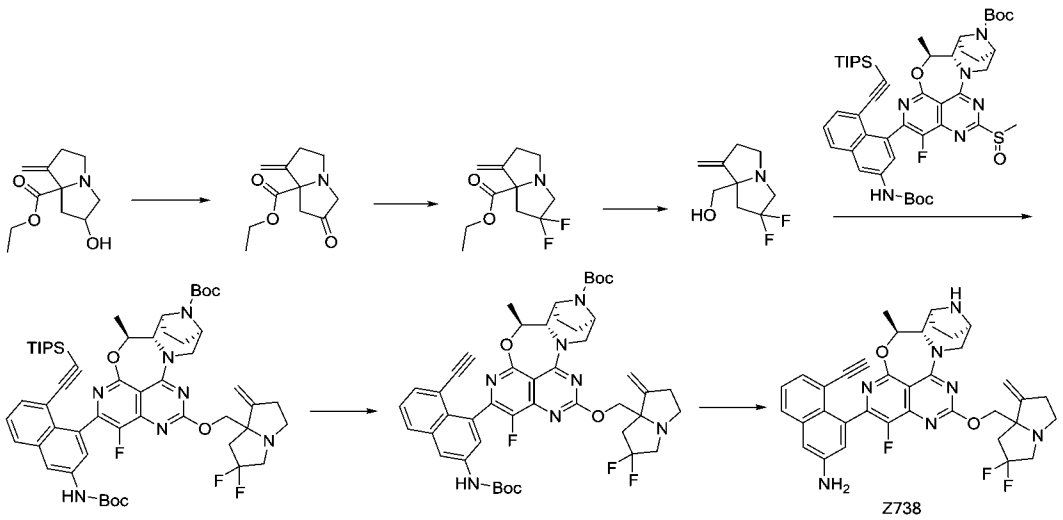
12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (50 mg, 0.06 mmol, 收率: 98%)。ES-API: $[M+H]^+$=803.0。

【1317】 步驟十二：取(R)-(2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇 (16.54 mg, 0.093 mmol) 溶於四氫呋喃(5 mL)，加入氫化鈉(5.97 mg, 0.249 mmol)，加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯-3-((二苯甲酮亞胺)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(50 mg, 0.064 mmol)，室溫反應 2 小時，反應完畢後，向反應液中加入水(5 mL)並用乙酸乙酯(5 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(10 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥後過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-70%)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯-3-((二苯甲酮亞胺)萘-1-基)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(40 mg, 0.044 mmol, 收率：70.13%)。ES-API: $[M+H]^+$=916.0。

【1318】 步驟十三：取叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-氯-3-((二苯甲酮亞胺)萘-1-基)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(35 mg, 0.038 mmol)溶於乙酸乙酯(1 mL) 加入鹽酸二氧六環(1 mL, 4.000 mmol)，室溫反應 2 小時，減壓濃縮，殘留物用製備 HPLC (甲酸法 2)純化得到產物

5-氯-4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-胺(5-chloro-4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-2,2-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-2-amine) (Z737, 9.6 mg, 收率：38.54%, 甲酸鹽)。ES-API: $[M+H]^+$= 652.0。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48-8.42 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.36-7.09 (m, 3H), 5.48 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 2H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.73-2.55 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.43-2.20 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 6H), 1.66-1.54 (m, 3H).

【1319】 實施例 125 合成(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((1S,7aS)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯 (Z738)



【1320】 步驟一：-78℃下，將二甲基亞碸 (0.672 mL, 9.467 mmol)慢慢加入草醯氯(2.840 mL, 5.680 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液，然後加入 6-羥基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯 (800 mg, 3.787 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液，-78℃下攪拌 1 小時，將三乙胺(2.632 mL, 18.934 mmol) 緩慢加入上述反應體系中，-78℃下攪拌 30 分鐘，緩慢恢復至室溫，LCMS 檢測反應完全，加入二氯甲烷(20 mL)稀釋，加入水 (15 mLX 3)，飽和食鹽水 (15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(二氯甲烷：甲醇=20:1)得到化合物 1-亞甲基-6-氧代四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯 (350 mg, 收率: 44%)。ES-API: $[M+1]^+$= 210.1。

【1321】 步驟二：氮氣保護下，將二乙胺基三氟化硫(0.578 mL, 4.301 mmol)加入到 1-亞甲基-6-氧代四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(300 mg, 1.434 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中，室溫攪拌 16 小時。LCMS 檢測反應完全，加入飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)洗滌，乙酸乙酯(20 mL)萃取，濾液減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=10:1)得到 6,6-二氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-

7a(5H)-羧酸乙酯(180 mg, 收率: 54 %)。ES-API: $[M+1]^+$=232.1。

【1322】 步驟三：氮氣保護下，6,6-二氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯(150 mg, 0.649 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5mL)，混合物置於冰水浴中，四氫鋁鋰溶液(0.973 mL, 0.973 mmol, 1 M 四氫呋喃溶液) 緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，加入十水硫酸鈉(300 mg)淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾，濾液減壓濃縮，得到(6,6-二氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(100 mg, 收率 81%)。ES-API: $[M+H]^+$= 190.1。

【1323】 步驟四：將(6,6-二氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(64.13 mg, 0.339 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(36.15 mg, 0.904 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(200 mg, 0.226 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於室溫反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (15 mLx2)，飽和食鹽水 (15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮、得到粗品經矽膠柱層析(二氯甲烷：甲醇=15:1)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((6,6-二氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲

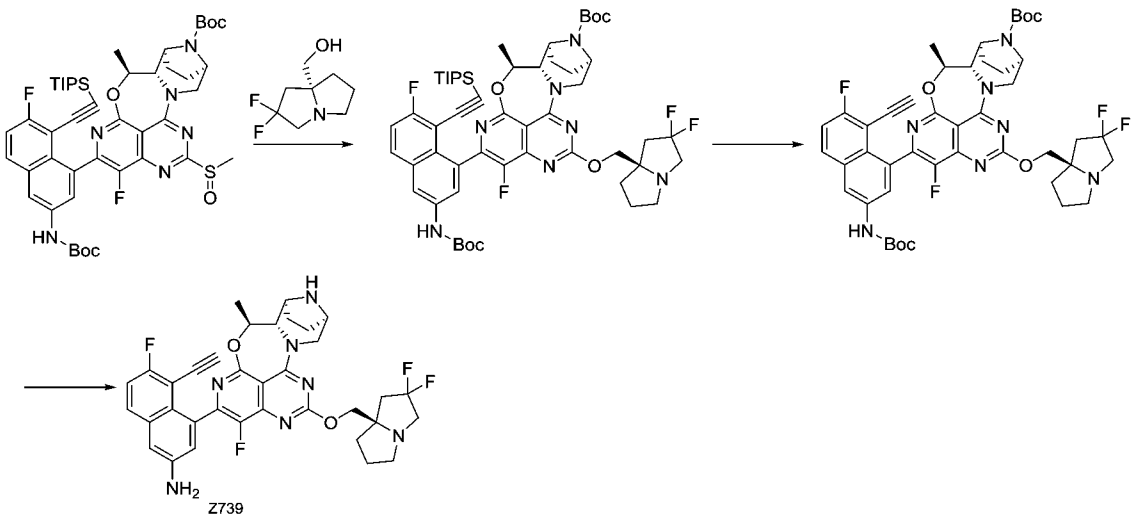
氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(190 mg, 收率: 83.23%)。ES-API: $[M+H]^+$= 1010.3。

【1324】 步驟五：將氟化銫(285.67 mg, 1.881 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((6,6-二氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(190 mg, 0.188 mmol)的N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水 (15 mLX 2)，飽和食鹽水 (15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品，粗品經矽膠柱層析((二氯甲烷：甲醇=10:1)流動相)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-((6,6-二氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(80 mg, 收率: 50%)。ES-API: $[M+H]^+$= 854.2。

【1325】 步驟六： 冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-((6,6-二氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(80 mg, 0.09 mmol)的乙

酸乙酯(1 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-1-氟-12-((1S,7aS)-1-甲氧基-6-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((6,6-difluoro-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-ethynylnaphthalen-2-amine)(Z738, 5 mg, 收率: 8%)。ES-API: $[M+H]^+$= 654.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50-8.21 (m, 1H), 7.68 (t, J =4.0 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 5.40-5.31 (m, 1H), 5.19 (s, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.42-4.30 (m, 2H), 4.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.59 -3.40 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.15 – 3.09 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 3H), 2.57-2.39 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 3H), 1.57 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

【1326】 實施例 126 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(Z739)



【1327】 步驟一：將(R)-(2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(162 mg, 0.91 mmol)溶解於無水四氫呋喃(6 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(73 mg, 0.82 mmol)，室溫下反應 10 分鐘。將反應液冷至零度，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(550 mg, 0.61 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，零度下反應 10 分鐘。用飽和碳酸氫鈉 (50 mL)淬滅反應液，用乙酸乙酯萃取(30 mLX2)，用飽和食鹽水 (60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(550mg, 收率: 88%)。ES-API: $[M+H]^+$=1016.5。

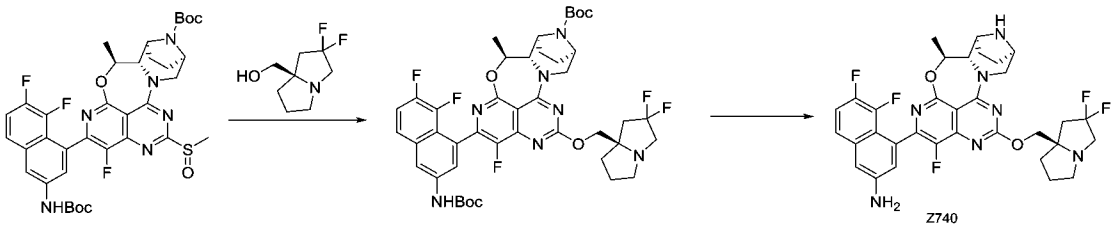
【1328】 步驟二：將氟化銫(822 mg, 5.41 mmol)加入到叔丁基

(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(550 mg, 0.54 mmol)的N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(30 mL)稀釋，飽和食鹽水 (30mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-50%)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基-7-氟代鄰苯二甲-1-基)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(330 mg, 收率: 71%)。ES-API: $[M+H]^+$= 860.2。

【1329】 步驟三：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基-7-氟代鄰苯二甲-1-基)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-14-羧酸鹽(330 mg, 0.38 mmol)的乙酸乙酯(3 mL)溶液中，反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨 2)純化得到 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-

5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-2,2-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-ethynyl-6-fluoronaphthalen-2-amine) (Z739, 155 mg, 收率: 61%)。ES-API: $[M+H]^+$= 660.2。^{1}H NMR (400Hz,CD_3OD) 7.74-7.68(m,1H), 7.25-7.05(m,3H), 5.38-5.35(m,1H), 4.52-4.98 (m,1H), 4.30-4.24(m,2H), 4.09-4.07(m,1H), 3.69-3.31(m,4H), 3.21-3.08(m,3H), 2.84-2.81(m,1H), 2.61- 2.52(m,1H), 2.35-2.26(m,1H), 2.15-1.76(m,8H), 1.58-1.54(m,3H).

【1330】 實施例 127 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-5,6-二氟萘-2-胺 (Z740)



【1331】 步驟一：將(R)-(2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(363 mg, 2.048 mmol)溶解於無水四氫呋喃(15 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(189 mg, 4.726 mmol)，冰水浴下反應 10 分鐘，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7,8-二氟萘-1-基)-1-氟-5-

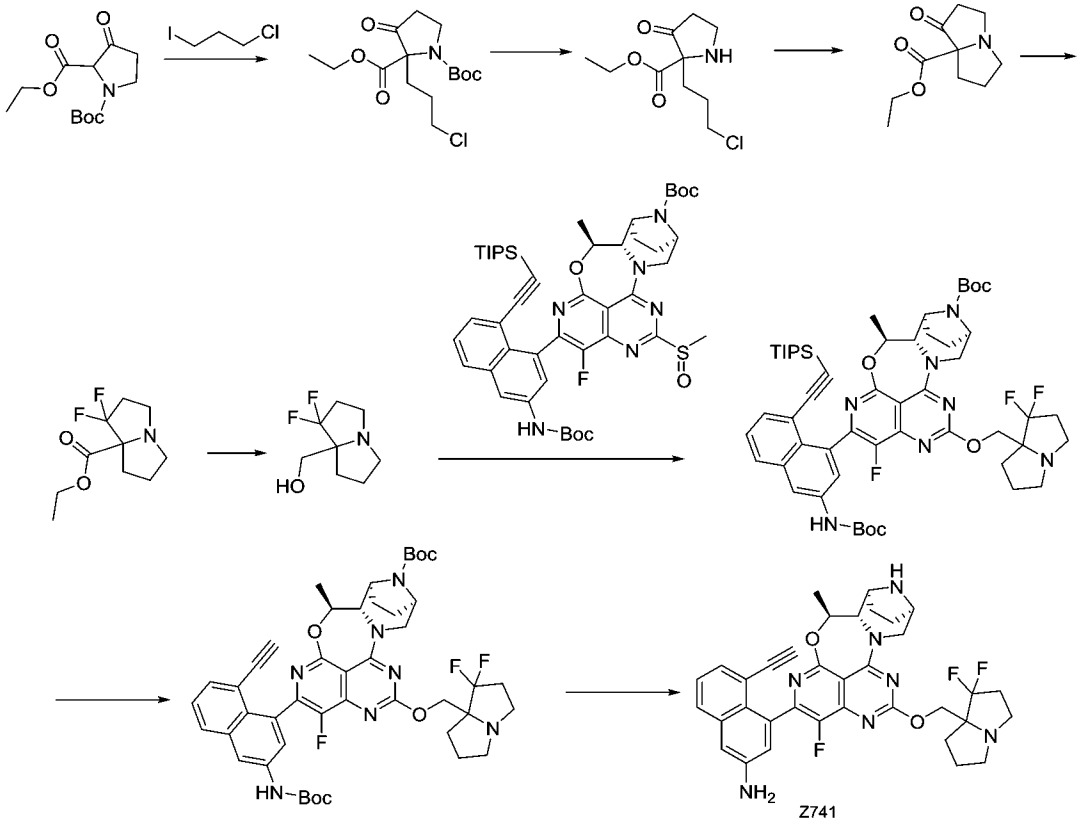
甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-14-羧酸鹽(1167 mg, 1.575 mmol)的四氫呋喃(15 mL)溶液滴加到上述反應液中，於0 ℃反應30分鐘，LCMS檢測反應完全。反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (20 mLX2)，飽和食鹽水 (20 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮得到粗品叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7,8-二氟萘-1-基)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1345 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 854.2。

【1332】 步驟二：冰水浴下，將4 M 鹽酸-二氧六環溶液(10 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-7,8-二氟萘-1-基)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1345 mg, 1.575 mmol)的甲醇(2 mL)溶液中，反應混合物升至室溫攪拌1小時。LCMS檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到類白色固體 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-2-基)-5,6-二氟萘-2-胺 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-2,2-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-

methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5,6-difluoronaphthalen-2-amine)(Z740, 237.08 mg, 收率: 23 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 654.0。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48- 7.43 (m, 1 H), 7.33- 7.24 (m, 1 H), 7.17- 7.04 (m, 2 H), 5.39- 5.35 (m, 1 H), 4.59- 4.53 (m, 1 H), 4.32- 4.25 (m, 2 H), 4.10- 4.06 (m, 1 H), 3.70- 3.68 (m, 1 H), 3.60- 3.59 (m, 1 H), 3.48- 3.39 (m, 1 H), 3.21- 3.09 (m, 3 H), 2.89- 2.83 (m, 1 H), 2.62- 2.53 (m, 1 H), 2.39- 2.29 (m, 1 H), 2.21- 2.17 (m, 1 H), 2.07- 1.77 (m, 7 H), 1.59- 1.56 (m, 3 H).

【1333】 實施例 128 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1,1-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(Z741)



【1334】 步驟一：將碳酸鉀(7.73 g, 55.968 mmol)和 1-氯-3-碘丙烷(15.26 g, 74.624 mmol 加入到 1-(叔丁基)2-乙基 3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸酯(4.8 g, 18.6 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)溶液中，室溫攪拌過夜，LCMS 檢測反應完全，過濾，乙酸乙酯洗滌，濾液加入水 (50 mLX3)，飽和食鹽水 (50 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=10:1)得到化合物 2-(3-氯丙基)-3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸 1-(叔丁基)2-乙基酯(3.5g, 收率: 56%)。ES-API: $[M-99]^+$= 234.1。

【1335】 步驟二：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(10 mL)緩慢加入到 2-(3-氯丙基)-3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸 1-(叔丁基)2-乙基酯(2.0g，5.99 mmol)的乙腈(5 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾得到粗品 2-(3-氯丙基)-3-氧代吡咯烷-2-甲酸乙酯(1.4g, 收率:100%)。ES-API: $[M+1]^+$= 234.1。

【1336】 步驟三：室溫下，將碳酸氫鈉(2.52 g, 29.954 mmol)和碘化鉀(99.6 mg, 0.6 mmol)加入到 2-(3-氯丙基)-3-氧代吡咯烷-2-甲酸乙酯(1.4 g, 5.991 mmol)的乙腈(10 mL)溶液中，室溫攪拌 1.5 小時。LCMS 檢測反應完全，過濾，乙腈洗滌，濾液減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(二氯甲烷：甲醇=15:1)得到 1-氧代四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(1.0 g, 收率:85 %)。ES-API: $[M+H]^+$=198.1。

【1337】 步驟四：氮氣保護下，將二乙胺基三氟化硫(1.839 mL, 13.690 mmol)加入到 1-氧代四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(900

mg, 4.563 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中，室溫攪拌 16 小時。LCMS 檢測反應完全，加入飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)洗滌，乙酸乙酯(20 mL)萃取，濾液減壓濃縮，粗品經快速矽膠柱純化(石油醚：乙酸乙酯=10:1)得到 1,1-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯(210 mg, 收率: 21 %)。ES-API: $[M+1]^+$=220.1。

【1338】 步驟五：氮氣保護下，1,1-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-甲酸乙酯 (150 mg, 0.684 mmol)溶解於無水四氫呋喃(3 mL)，混合物置於冰水浴中，四氫鋁鋰溶液(1.026 mL, 1.026 mmol, 1 M in THF)緩慢滴加到上述溶液中，在此溫度下攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應完全，加入十水硫酸鈉(300 mg)淬滅反應，室溫下攪拌 0.5 小時，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品(1,1-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(121 mg, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 190.1。

【1339】 步驟六：將(1,1-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(45.64 mg, 0.258 mmol)溶解於無水四氫呋喃(5 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(27.47 mg, 0.687 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (152 mg, 0.172 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，於室溫反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (15 mLX2)，飽和食鹽水 (15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、粗品經矽膠

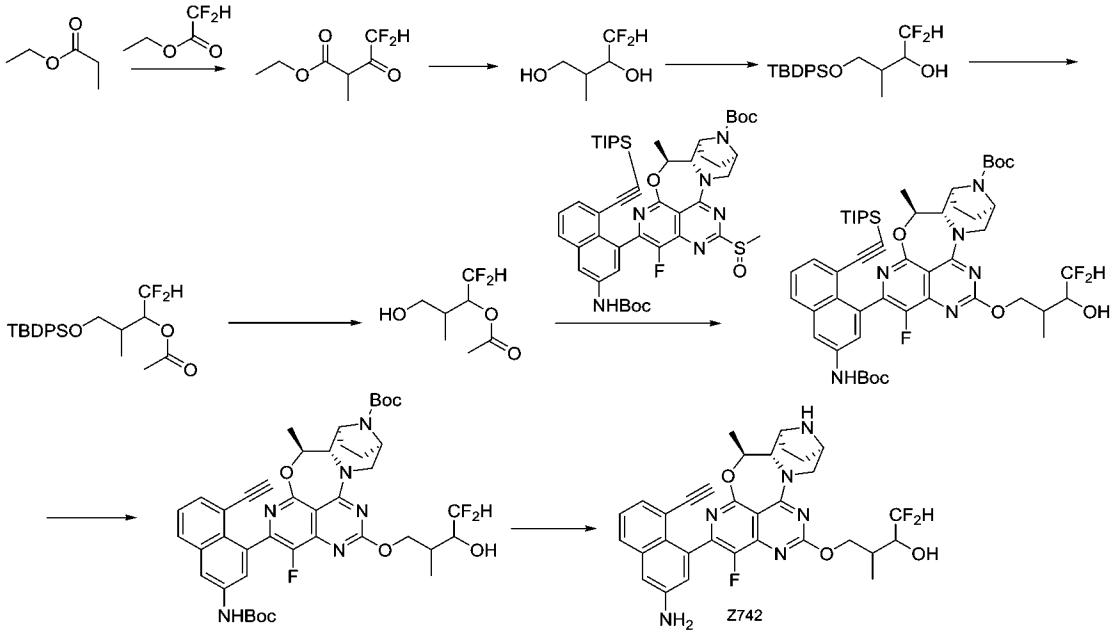
柱層析((二氯甲烷：甲醇=15:1)流動相)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1,1-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(150 mg, 收率：85%)。ES-API: $[M+H]^+$= 998.3。

【1340】 步驟七：將氟化銫(228.24 mg, 1.503 mmol)加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1,1-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(150 mg, 0.150 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水 (15 mLx2)，飽和食鹽水 (15 mLX 3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品，粗品經矽膠柱層析((二氯甲烷：甲醇=15:1)流動相)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-((1,1-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(75 mg, 收率：51 %)。ES-API: $[M+H]^+$=984.2。

【1341】 步驟八： 冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔

基萘-1-基)-12-((1,1-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(75 mg, 0.076 mmol)的乙腈(1 mL)溶液中，反應混合物在 0℃攪拌 0.5 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1,1-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1,1-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-ethynylnaphthalen-2-amine)(Z741, 10 mg, 收率：21 %)ES-API: $[M+H]^+$= 642.1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 4.49- 4.36 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 3.03-2.86 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.19- 2.08 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.47 (t, J = 4.0 Hz, 3H).

【1342】 實施例 129 合成 4-(((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-8-乙炔基-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-12-基)氧基-1,1-二氟-3-甲基丁-2-醇(Z742)



【1343】 步驟一: 取丙酸乙酯(3.522 mL, 30.623 mmol)溶於四氫呋喃(35 mL)，加入氫化鈉(1.22 g, 30.623 mmol)，滴加 2,2-二氟乙酸乙酯(7.6 g, 61.246 mmol)，50℃反應 18 小時，反應結束後，倒入水(30 mL)中，乙酸乙酯(3×20 mL)萃取，有機相水(20 mL)洗，飽和食鹽水(30 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-40%)純化得到 4,4-二氟-2-甲基-3-氧代丁酸乙酯(3500 mg, 19.428 mmol, 收率: 63.44%)。ES-API: $[M+H]^+$=181.1。

【1344】 步驟二：取 4,4-二氟-2-甲基-3-氧代丁酸乙酯(1800 mg, 9.992 mmol) 溶於四氫呋喃(15 mL)，冰水浴下加入四氫鋁鋰(15 mL, 15 mmol)，室溫反應 2 小時，加入水(1.5 mL)，15%氫氧化鈉溶液(1.5 mL)，水(3 mL)，抽濾，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到 4,4-二氟-2-甲基丁烷-1,3-二醇(750 mg, 5.352 mmol, 收率: 53.57%)。 ES-API: $[M+H]^+$=141.1。

【1345】 步驟三：取 4,4-二氟-2-甲基丁烷-1,3-二醇(700 mg, 4.995 mmol)溶於二氯甲烷(15 mL)，加入咪唑(1700 mg, 25 mmol)，叔丁基二苯基氯矽烷(1373.08 mg, 5 mmol)，室溫反應過夜，反應結束後，倒入水(30 mL)中，二氯甲烷(3×20 mL)萃取，有機相水(20 mL)洗，飽和食鹽水(30 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-40%)純化得到 4-((叔丁基二苯基甲矽烷基)氧基)-1,1-二氟-3-甲基丁-2-醇 (1300 mg, 3.434 mmol, 收率: 68.75%)。ES-API: $[M+H]^+$=379.1。

【1346】 步驟四：取 4-((叔丁基二苯基甲矽烷基)氧基)-1,1-二氟-3-甲基丁-2-醇(1200 mg, 3.170 mmol)溶於二氯甲烷(10 mL)，冰水浴加入乙酸酐(0.328 mL, 3.487 mmol)，N,N-二異丙基乙胺(384.22 mg, 3.804 mmol)，4-二甲氨基吡啶(38.73 mg, 0.317 mmol)，室溫反應過夜，反應結束後，減壓濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)純化得到 4-((叔丁基二苯基甲矽烷基)氧基)-1,1-二氟-3-甲基丁-2-乙酸酯 (1000 mg, 2.378 mmol, 收率: 75.00%) 。ES-API: $[M+H]^+$=421.2。

【1347】 步驟五：取 4-((叔丁基二苯基甲矽烷基)氧基)-1,1-二氟-3-甲基丁-2-乙酸酯(420 mg, 1 mmol) 溶於四氫呋喃(2 mL)，加入四氫基氟化銨的四氫呋喃溶液(1.5 mL, 1.5 mmol)，室溫反應 2 小時，反應液減壓濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-70%)純化得到 1,1-二氟-4-羥基-3-甲基丁-2-乙酸酯(100 mg, 0.549 mmol, 收率：54.97%)。

【1348】 步驟六：取 1,1-二氟-4-羥基-3-甲基丁-2-乙酸酯(80 mg, 0.44 mmol) 溶於四氫呋喃(5 mL)加入氫化鈉(21.69 mg, 0.904 mmol)，加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (200 mg, 0.226 mmol) ，室溫反應 2 小時，反應完畢後，向反應液中加入水(5 mL)並用乙酸乙酯(5 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(10 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥後過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-70%)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(4,4-二氟-3-羥基-2-甲基丁氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(90 mg, 0.094 mmol, 收率: 41.44%)ES-API: $[M+H]^+$=961.3。

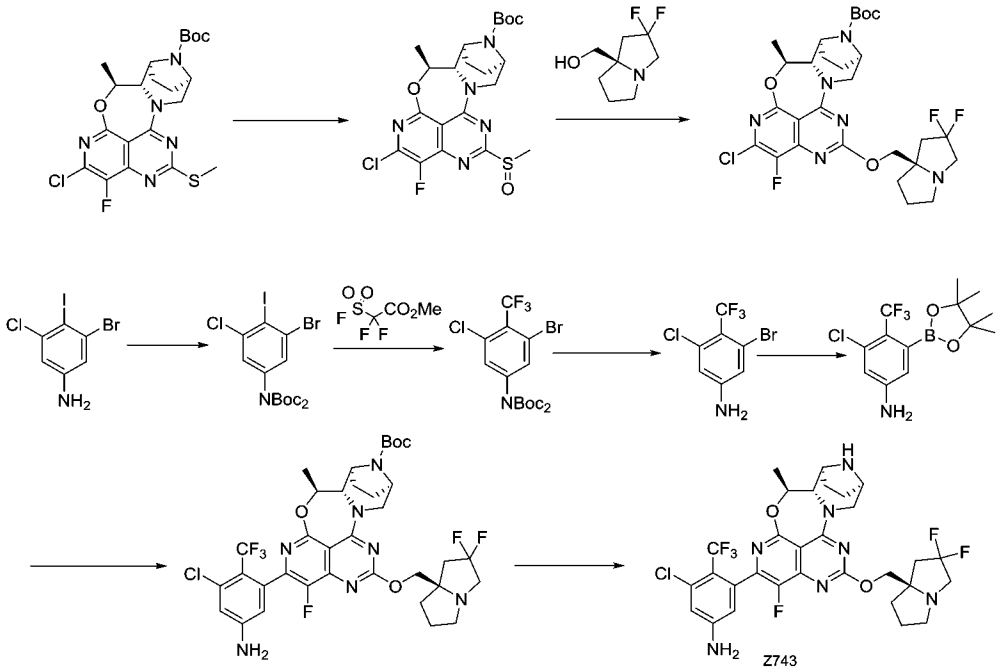
【1349】 步驟七：取叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(4,4-二氟-3-羥基-2-甲基丁氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(80 mg, 0.083 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)，加入氟化銫(126.42 mg, 0.832 mmol)，室溫反應 2 小時，反應完畢後，向反應液中加入水(5 mL)並用乙酸乙酯(5 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(10 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥後過濾濃縮，粗品用快速矽膠

柱(乙酸乙酯/石油醚：0-70%)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-(4,4-二氟-3-羥基-2-甲基丁氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸酯(60 mg, 0.075 mmol, 收率: 89.57%) ES-API: $[M+H]^+$=805.2。

【1350】 步驟八：取叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-(4,4-二氟-3-羥基-2-甲基丁氧基)- 1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸酯 (60 mg, 0.075 mmol)溶於乙酸乙酯(1 mL)，加入鹽酸二氧六環(1 mL, 4.000 mmol)，室溫反應 2 小時，反應液減壓濃縮，殘留物用製備 HPLC (三氟乙酸法)純化得到產物 4-(((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-氨基-8-乙炔基-1-基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab] 庚烯-12-基)氧基-1,1-二氟-3-甲基丁-2-醇(4-(((5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-8-ethynylnaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-12-yl)oxy)-1,1-difluoro-3-methylbutan-2-ol) (Z742, 16 mg, 17.95%, 三氟乙酸鹽)。ES-API: $[M+H]^+$= 605.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85-7.81 (m, 1H), 7.61-7.36 (m, 3H), 7.26 -7.18 (m, 1H), 6.12 -5.85 (m, 1H), 5.71-5.60 (m, 1H), 4.74 – 4.61 (m, 2H), 4.53-4.32 (m, 4H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.94-3.72 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.35-2.17

(m, 5H), 1.62-1.59 (m, 3H), 1.13-1.08 (m, 3H).

【1351】 實施例 130 合成 3-氯-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)- 2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(Z743)



【1352】 步驟一：在 0°C 下，向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(350 mg, 0.727 mmol)的二氯甲烷 (30.0 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(163.5 mg, 0.9451 mmol)。室溫攪拌 1 小時。用飽和亞硫酸鈉淬滅並用二氯甲烷(100 mLX2)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥並濃縮得到粗品，通過矽膠柱層析 (甲醇/二氯甲烷 0-10%)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘

[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(400 mg, 粗品)，為白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=498.2。

【1353】 步驟二：0℃下，向含有(R)-(2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(257.30 mg, 1.452 mmol)的四氫呋喃(10.0 mL)溶液中加入氫化鈉(292.0 mg, 7.308 mmol)，該溫度下攪拌 10 分鐘後，再加入叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(400 mg, 粗品) 的四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 10 分鐘，室溫下攪拌 0.5 小時。反應結束後，用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析 (甲醇/二氯甲烷 0-5%)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-氯-12-(((R)- 2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(130.0 mg, 收率: 30.0%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=611.2。

【1354】 步驟三：向氫氧化鈉(2M, 100 mL)的水溶液中加入 3-溴-5-氯-4-碘苯胺(600 mg, 1.805 mmol)和二碳酸二叔丁酯(0.829 mL, 3.611 mmol) ，加熱至 100℃，攪拌 2 小時。反應完畢，乙酸乙酯(100mLX2)和飽和食鹽水(30 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析 (乙酸乙酯/石油醚 0-10%)純化得到 2-甲基丙-2-基[(3-溴-5-氯-4-碘苯基){[(2-

甲基丙-2-基)氧基]羰基}氨基]甲酸酯(890 mg, 1.671 mmol, 收率: 92.56%)。ES-API: $[M+H]^+$=431.3。

【1355】 步驟四：向乾燥 N,N-二甲基甲醯胺(10.0 mL)中加入 2-甲基丙-2-基[(3-溴-5-氯-4-碘苯基){[(2-甲基丙-2-基)氧基]羰基}氨基]甲酸酯(1.10 g, 2.065 mmol)，碘化亞銅(2.78 g, 14.457 mmol) 和 2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯 (2.75 g, 14.457 mmol)，加熱至 90℃並反應 2 小時。 反應完畢後，冷卻至室溫，過濾，濾液用乙酸乙酯(100 mLX2)和飽和食鹽水(80 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析 (乙酸乙酯/石油醚 0-10%)純化得到 2-甲基丙-2-基{[3-溴-5-氯-4-(三氟甲基)苯基]{[(2-甲基丙-2-基)氧基]羰基}氨基}甲酸酯(680 mg, 收率: 69.36%)。ES-API: $[M+Na]^+$=496.0。

【1356】 步驟五：向 2-甲基丙-2-基{[3-溴-5-氯-4-(三氟甲基)苯基]{[(2-甲基丙-2-基)氧基]羰基}氨基}甲酸酯(340.0 mg, 0.716 mmol)的二氯甲烷(10.0 mL)溶液中加入三氟乙酸(702 mg, 7.162 mmol) ，室溫攪拌過夜。反應完畢後，減壓旋乾溶劑，加入乙酸乙酯(100 mL)，用飽和碳酸氫鈉溶液(100 mLX2)洗滌。乙酸乙酯相用無水硫酸鈉乾燥後過濾、減壓旋乾溶劑得到 3-溴-5-氯-4-(三氟甲基)苯胺(250 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=274.0/276.0。

【1357】 步驟六：向乾燥 1, 4-二氧六環(5.0 mL) 中加入 3-溴-5-氯-4-(三氟甲基)苯胺(250 mg, 0.911 mmol, 粗品)、聯硼酸頻哪醇酯(300.69 mg, 1.184 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀二氯

甲烷絡合物(74.38 mg, 0.091 mmol)和醋酸鉀(268.17 mg, 2.733 mmol)，置換氮氣 4 次後加熱至 90℃並反應 18 小時，反應完畢後，冷卻至室溫，加入乙酸乙酯(100 mLX2)和飽和食鹽水(80 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析 (乙酸乙酯/石油醚 0-50%)純化得到 3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(200.0mg, 收率: 68.29%)。ES-API: $[M+H]^+$= 322.1。

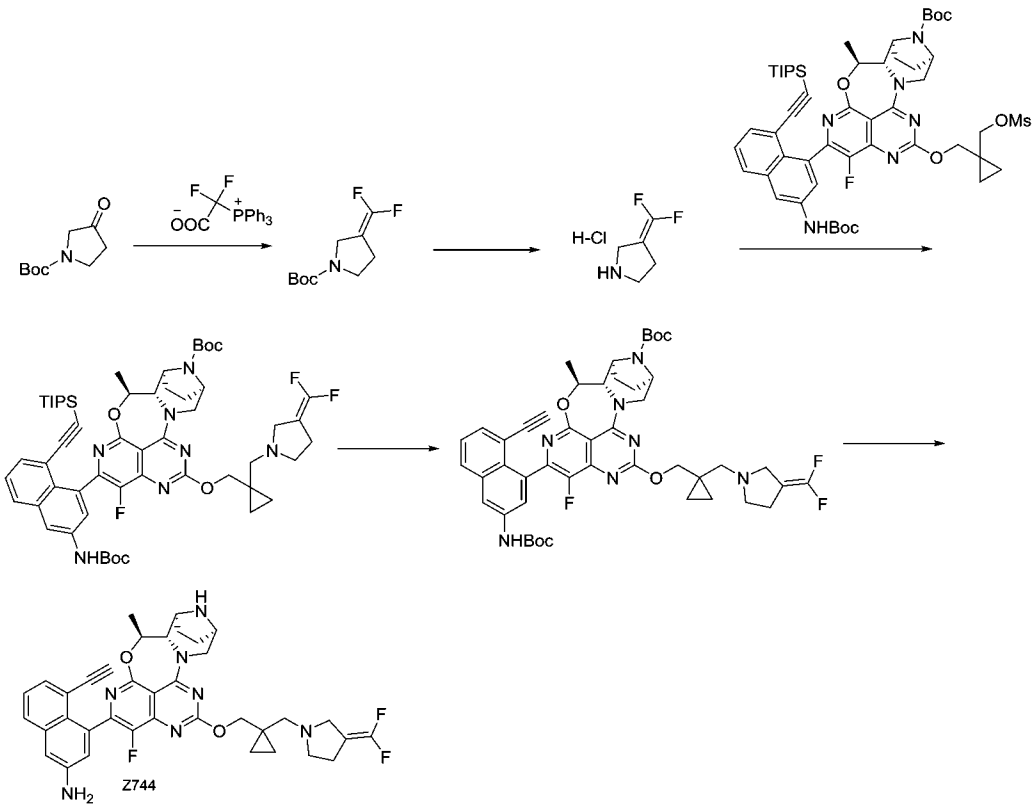
【1358】 步驟七：向 N,N-二甲基苯胺 (5 mL) 和水(1 mL) 的混合溶液中加入 3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(200 mg, 0.622 mmol)、叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-氯-12-(((R)- 2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5 -甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(380.10 mg, 0.622 mmol)、磷酸鉀(396.09 mg, 1.866 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈀 (56.96 mg, 0.062 mmol) 和三環己基膦(69.78 mg, 0.249 mmol)，置換氮氣 4 次後加熱至 80℃並攪拌 3 小時。反應完畢後，冷卻至室溫，加入乙酸乙酯(100 mLX2)和飽和食鹽水(80 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析 (甲醇/二氯甲烷 0-10%)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-12-((((S)- 2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜- 6,9-亞甲萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(105.0 mg, 收率：

21.92%)。ES-API: $[M+H]^+$=770.2。

【1359】 步驟八：向二氯甲烷(2 mL)和三氟乙酸(1 mL)的混合溶液中加入化合物叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-12-((((R)-2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(105 mg, 0.136 mmol)，室溫反應 4 小時。反應完畢，減壓旋乾溶劑將得到的粗品製備 HPLC(甲酸法 1)純化得到 3-氯-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)- 2,2-二氟四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺 (3-chloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-2,2-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-4-(trifluoromethyl)aniline)(Z743, 11.25 mg, 收率: 12.32%, 甲酸鹽)。ES-API: $[M+H]^+$=670.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.50 – 6.40 (m, 1H), 5.47 –5.44 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.33 – 4.25 (m, 2H), 4.22 – 4.20 (m, 1H), 4.08 – 4.0 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.50 – 3.38 (m, 1H), 3.20 – 3.11 (m, 2H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 2.64 – 2.53 (m, 1H), 2.40 – 2.30(m, 1H), 2.26 – 2.13 (m, 2H), 2.08 – 1.84 (m, 6H), 1.58 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.28 (s, 1H).

【1360】 實施例 131 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((3-(二氟甲

基)吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(Z744)



【1361】 步驟一：氮氣保護下，將 2,2-二氟-2-(三苯基膦醯)乙酸酯(2.53 g, 7.100 mmol)加入到 3-氧吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500 mg, 2.699 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺溶液(30 mL)中，反應混合物加熱至 80 °C 攪拌過夜。將反應混合物倒入乙酸乙酯(50 mL)中，用飽和食鹽水洗滌(30 mLX 3)，有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(乙酸乙酯：石油醚= 0 ~ 5 %)得到透明油狀物 3-(二氟甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(316 mg, 收率: 53 %)。ES-API: $[M-55]^+$= 164.1。

【1362】 步驟二：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(2 mL)緩

慢加入到 3-(二氟甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(115 mg, 0.525 mmol)的甲醇(1 mL)溶液中，反應混合物升至室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，得到 3-(二氟甲基)吡咯烷鹽酸鹽(62 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 120.1。

【1363】 步驟三： 叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(102 mg, 0.102 mmol)，3-(二氟甲基)吡咯烷鹽酸鹽(61 mg, 0.509 mmol)，碳酸鉀(70 mg, 0.102 mmol)和碘化鉀(17 mg, 0.102 mmol)溶解於丙酮(15 mL)。反應混合物在封管內被加熱至 80 °C 攪拌過夜。LCMS 檢測反應已經完全，向反應液加入水(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL)，分離有機相，用飽和食鹽水(10 mLX2)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(甲醇：二氯甲烷= 0 ~ 5 %)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-(((3-(二氟甲基)吡咯烷-1-甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽 (58 mg, 收率: 56 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 1024.3。

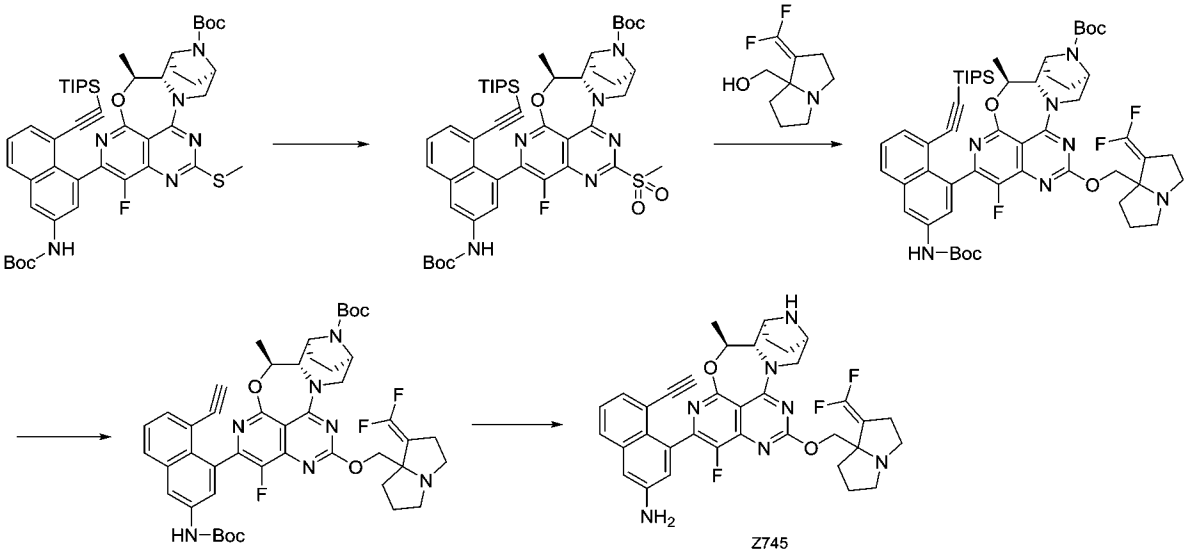
【1364】 步驟四：氟化銫(86 mg, 0.566 mmol)被加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-(((3-(二氟甲基)吡咯烷-1-甲基)環丙基)甲氧

基)-1-氟-5-甲基-5a，6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a，11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(58 mg, 0.057 mmol)的N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，反應混合物室溫攪拌 1 小時。LCMS檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用水 (10 mLX 2)，飽和食鹽水 (10 mLX2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-((1-((3-(二氟甲基)吡咯烷-1-基甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(49 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 868.2。

【1365】 步驟五：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(2.5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-((1-((3-(二氟甲基)吡咯烷-1-基甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(49 mg, 0.056 mmol)的甲醇(1 mL)溶液中，反應混合物升至室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到白色固體 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((3-(二氟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((3-(difluoromethylene)pyrrolidin-1-yl)methyl)cyclopropyl)methoxy)-1-

fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-ethynylnaphthalen-2-amine)(Z744, 3.31 mg, 收率: 9 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 668.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69- 7.65 (m, 1 H), 7.30- 7.25 (m, 2 H), 6.99- 6.86 (m, 2 H), 5.64 (d, J= 12.0 Hz, 2 H), 5.17- 5.13 (m, 1 H), 4.51- 4.41 (m, 1 H), 4.26- 4.20 (m, 2 H), 3.98-3.96 (m, 1 H), 3.81-3.52 (m, 2 H), 3.49- 3.47 (m, 1 H), 3.17 (bs, 2 H), 3.07- 3.01 (m, 1 H), 2.67- 2.62 (m, 2 H), 2.46- 2.42 (m, 2 H), 2.38- 2.33 (m, 3 H), 1.85- 1.53 (m, 4 H), 1.45-1.42 (m, 3 H), 0.65-0.63 (m, 2 H), 0.47- 0.46 (m, 2 H).

【1366】 實施例 132 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6, 7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(Z745)



【1367】 步驟一：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基- 12-(甲硫

基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲烷萘[1,8-ab] 庚烯-14-羧酸酯(130 mg, 0.150 mmol)溶於二氯甲烷(5 mL)。室溫條件下，向上述溶液中加入間氯過氧苯甲酸(純度 85%，91.10 mg, 0.449 mmol)。加入完畢後，反應在室溫條件下攪拌一個小時。向反應液中加入飽和硫代硫酸鈉溶液(5 mL),並用二氯甲烷(10 mL*3)萃取。有機相合併後先後用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)和飽和氯化鈉(20 mL)洗滌。有機相經乾燥濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基- 12-(甲基磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲烷萘[1,8-ab] 庚烯-14-羧酸酯(120 mg, 0.133 mmol, 收率: 89.03%)。淺黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 901.0。

【1368】 步驟二：將(1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(62.99 mg, 0.333 mmol)溶於四氫呋喃(4 mL)中並冷卻至 0℃。氮氣氛圍下，向上述溶液中加入氫化鈉(60%, 33.29 mg, 0.832 mmol)並攪拌 30 分鐘。而後，向上述溶液中緩慢加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基磺醯基)-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(150 mg, 0.166 mmol)並在 0 ℃條件下攪拌 2 個小時。向反應液中加入水(20 mL)淬滅反應並用乙酸乙酯(20 mLX3)萃取。有機相用飽和食鹽水(10 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品。粗

品用快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0-3%)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(100 mg, 0.099 mmol, 收率: 59.47%)，淺黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=1010.3。

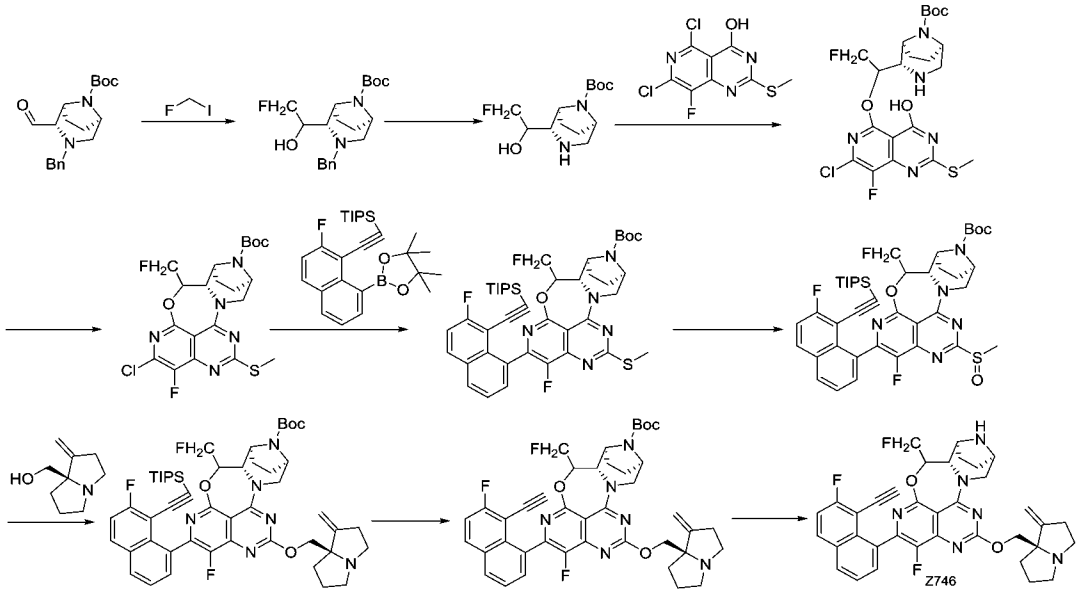
【1369】 步驟三：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-((1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基) 甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (100 mg, 0.099 mmol)，氟化銫(150.35 mg, 0.990 mmol)和 *N*, *N*-二甲基甲醯胺(5 mL)的混合溶液在室溫條件下攪拌 2 個小時。向反應液中加入水(30 mL)並用乙酸乙酯(20 mLX)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-((1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪)-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(90 mg, 0.105 mmol, 收率: 88.73%)，淺黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=854.2。

【1370】 步驟四: 叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-((1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪)-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-

3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(90 mg, 0.105 mmol)溶於乙酸乙酯(2 mL)，並冷卻至 0 ℃。向上述溶液中加入氯化氫的二氧六環溶液(4 M, 4 mL)，反應在 0 ℃條件下攪拌 2 小時。反應液濃縮後重新用二氯甲烷(2 mL)溶解並用氨的甲醇溶液(7 M)鹼化至鹼性(pH 值為 8)。所得溶液濃縮後，粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6, 7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(difluoromethylene)tetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-ethynylnaphthalen-2-amine) (Z745, 18 mg, 收率: 26.13%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$=654.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 – 7.63 (m, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 2H), 7.03 – 6.85 (m, 2H), 5.64 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 5.17 – 5.10 (m, 1H), 4.56 – 4.38 (m, 1H), 4.33 – 4.18 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.83 – 3.42 (m, 3H), 3.14 – 3.00 (m, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 1H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.69 – 2.51 (m, 3H), 2.10 – 1.97 (m, 1H), 1.97 – 1.76 (m, 4H), 1.73- 1.50 (m, 3H), 1.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

【1371】 實施例 133 合成(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟代萘-1-基)-1-氟-5-(氟甲基)-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-

亞甲基萘[1,8-ab]庚烯(Z746)



【1372】 步驟一：(1S,2S,5R)-3-苄基-2-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(310 mg, 0.94 mmol)溶於乾燥的四氫呋喃(5 mL)和無水乙醚(5 mL)，-78°C 下加入氟碘甲烷(100 mg, 0.63 mmol)，然後滴加甲基鋰-溴化鋰絡合物的乙醚溶液(0.83 mL, 1.25 mmol, 1.5M)，反應在-78°C 下攪拌 5 分鐘。反應液用飽和氯化銨溶液(1 mL)淬滅，加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(30 mL)萃取。有機相用飽和食鹽水(15 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-15%)得到(1S,2S,5R)-3-苄基-2-(2-氟-1-羥乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(200 mg, 收率: 87.8%)，無色液體。ES-API: $[M+H]^+$= 365.0。

【1373】 步驟二：(1S,2S,5R)-3-苄基-2-(2-氟-1-羥乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯 (600 mg, 1.65 mmol)溶於甲醇(15 mL)和 7M 氨甲醇溶液(1 mL)，加入 10%鈀碳 (250 mg)，反應在氫氣球下室溫攪拌 18 小時。反應液用矽藻土過濾，濾餅用甲醇洗

滌，濾液濃縮得到目標產物(1S,2S,5R)-2-(2-氟-1-羥乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(451 mg, 收率: 99.9%)，無色液體。ES-API: $[M+H]^+$= 275.0。

【1374】 步驟三：(1S,2S,5R)-2-(2-氟-1-羥乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(451 mg,1.64 mmol)溶於四氫呋喃(20 mL)在 0 °C 加入 60%氫化鈉(395 mg, 9.86 mmol)，反應在 0 °C 攪拌 30 分鐘後，加入 5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶[4,3-D]嘧啶-4(3H)-酮(599 mg, 2.14 mmol)，反應在室溫下攪拌 5 小時。反應液加入飽和氯化銨溶液(3 mL)和水(15 mL)，用乙酸乙酯(80 mL)萃取。混合有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，顧慮濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-70%)得到目標產物(1R,2S,5S)-2-(1-((7-氯-8-氟-4-羥基-2-(甲硫基)嘧啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2-氟乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(700 mg, 收率: 82.2%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 517.9。

【1375】 步驟四：(1R,2S,5S)-2-(1-((7-氯-8-氟-4-羥基-2-(甲硫基)嘧啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)-2-氟乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(700 mg, 1.35 mmol)和二異丙基乙胺(1.22 g, 9.46 mmol)溶於二氯甲烷(20 mL)，室溫下加入 1-丙基磷酸酐 50%乙酸乙酯溶液(4.30 g, 6.76 mmol)，反應在室溫下攪拌 18 小時。反應液加入二氯甲烷(50 mL)，依次用水(25 mL×2)，飽和食鹽水(25 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-20%)得到目標產物(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-(氟甲

基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯 (240 mg, 收率: 35.5%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 499.9。

【1376】 步驟五：向 5 mL 微波管加入：(5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-(氟甲基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(120 mg, 0.24 mmol)，((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(162 mg, 0.36 mmol)，磷酸鉀(153 mg, 0.72 mmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (18 mg, 0.025 mmol) ，四氫呋喃(2.5 mL)和水(0.5 mL)，用氮氣吹 30 秒，反應在微波反應器中 80 °C 攪拌 30 分鐘。反應液加入乙酸乙酯(40 mL)和水(10 mL)。分離的有機相用飽和食鹽水(10 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-40%)得到目標產物(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-(氟甲基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(110 mg, 收率: 58.0%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=790.3。

【1377】 步驟六：(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-(氟甲基)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(110 mg, 0.14 mmol)溶於二氯甲烷 (12 mL)在室溫下加入 85%間

氯過氧苯甲酸(42 mg, 0.21 mmol)，反應在冰浴下攪拌 1 小時。反應液加入二氯甲烷(30 mL)，依次用飽和硫代硫酸鈉(2 mL)，飽和碳酸氫鈉(15 mL)，飽和食鹽水(15 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮，得到粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-100%)得到目標產物(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-(氟甲基)-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(90 mg, 收率：80.2%)，淡黃色固體。ES-API:$[M+H]^+$=806.3。

【1378】 步驟七：(R)-(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(86 mg, 0.56 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)在 0℃下加入 60%氫化鈉(54 mg, 1.34 mmol)，反應在該溫度下攪拌 30 分鐘後滴加(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-(氟甲基)-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(180 mg, 0.22 mmol)的四氫呋喃溶液(2 mL)，反應該冰浴下攪拌 30 分鐘。反應液加入飽和氯化銨溶液(2 mL)和水(5 mL)，乙酸乙酯(40 mL)萃取。有機相用飽和食鹽水(15 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用薄層製備色譜板純化(甲醇/二氯甲烷=20:1)得到目標產物(5aS,6S,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-(氟甲基)-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-

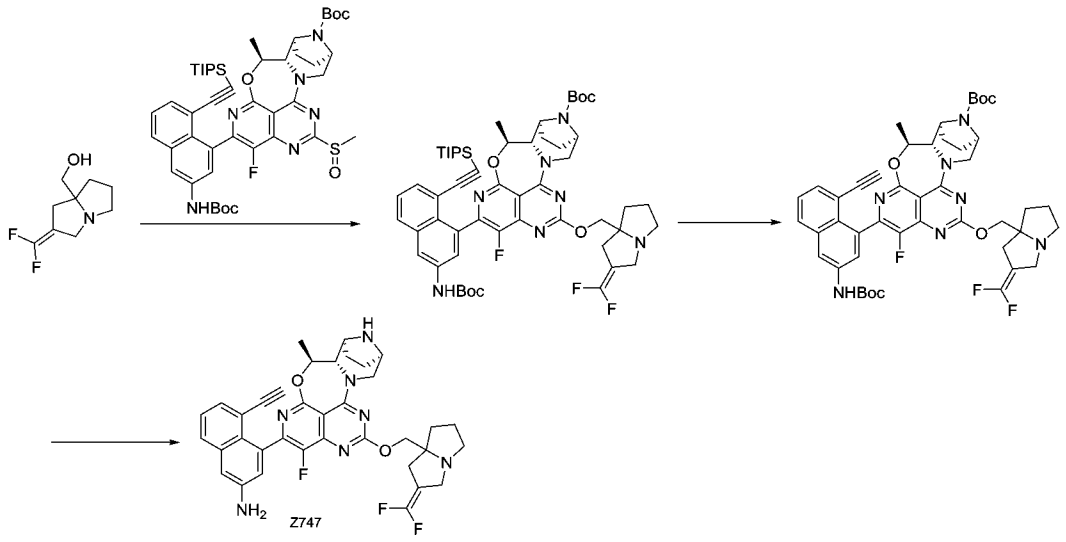
五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(120 mg, 收率: 60.0%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=895.3。

【1379】 步驟八：(5aS,6R,9R)-1-氟-2-(7-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-5-(氟甲基)-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(120 mg, 0.13 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)室溫下加入氟化銫(204 mg, 1.10 mmol)，反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液加入乙酸乙酯(50 mL)，依次用水(15 mL)，稀食鹽水(15 mLX3)，飽和食鹽水(15 mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(甲醇/二氯甲烷:0-10%)得到目標產物(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟代萘-1-基)-1-氟-5-(氟甲基)-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯裡嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(90 mg, 收率: 98.9%)，類白色固體。ES-API: $[M+H]^+$=739.2。

【1380】 步驟九：(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟代萘-1-基)-1-氟-5-(氟甲基)-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(90 mg, 0.12 mmol)溶於乙腈(2 mL)，0 ℃下加入 4M 氯化氫 1,4-二氧六環(2 mL)，反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液減壓濃縮，加入飽和碳酸氫鈉(6 mL)，用乙酸乙酯(25 mLX2)萃取。合併有機相用飽和食鹽水(15 mL)洗滌，無水硫酸鈉

乾燥，濃縮。粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到目標產物(5aS,6S,9R)-2-(8-乙炔基-7-氟代萘-1-基)-1-氟-5-(氟甲基)-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯((5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-1-fluoro-5-(fluoromethyl)-12-(((R)-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene)(Z746, 40 mg, 收率: 51.4%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 639.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 – 8.04 (m, 2H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 16.8, 8.8 Hz, 1H), 5.45 – 5.35 (m, 1H), 5.13 – 5.06 (m, 2H), 5.03 – 4.93 (m, 1H), 4.92 –4.79 (m, 1H), 4.71 – 4.54 (m, 1H), 4.45 – 4.30 (m, 3H), 3.78 – 3.47 (m, 3H), 3.25 – 3.16 (m, 2H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.75 – 2.60 (m, 3H), 2.23 – 2.02 (m, 2H), 2.01 – 1.72 (m, 6H).

【1381】 實施例 134 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(Z747)



【1382】 步驟一：將((2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(40mg, 0.21 mmol)溶解於無水四氫呋喃(8 mL)，冰水浴下，加入60%氫化鈉(18 mg, 0.45 mmol)，室溫下反應 10 分鐘。將反應液冷至零度，將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(100 mg, 0.11 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，室溫下反應 30 分鐘。用水(50 mL)淬滅反應液，用乙酸乙酯萃取(30 mLX2)，用飽和食鹽水 (60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(114 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=1010.3。

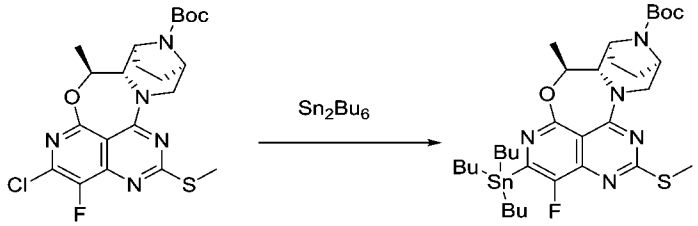
【1383】 步驟二：將氟化銫(171 mg, 1.12 mmol)加入到叔丁基

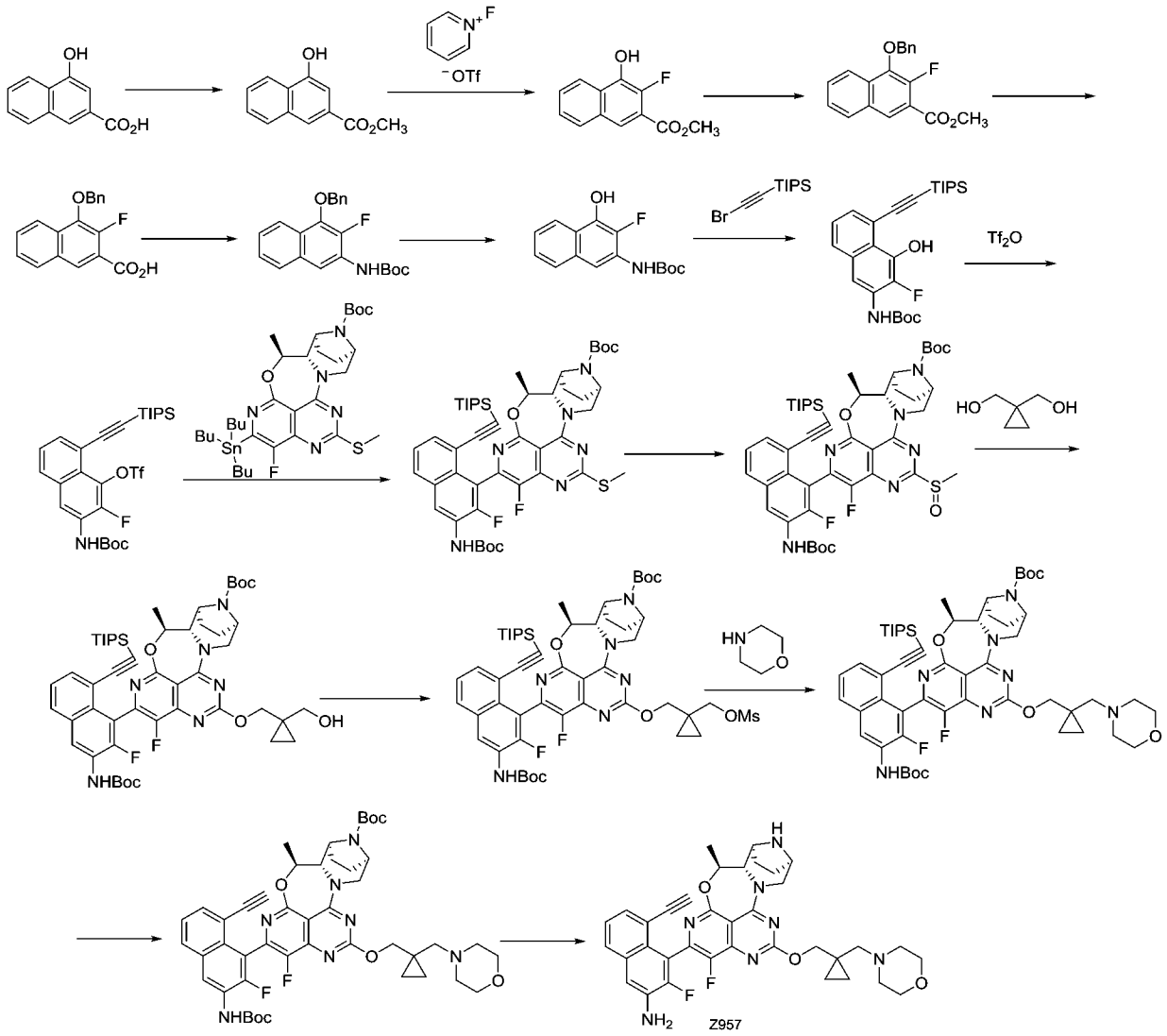
(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(114 mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(30 mL)稀釋，飽和食鹽水 (30 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-((2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(96 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 854.0。

【1384】 步驟三：冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(2 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-((2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(96 mg, 粗品)的乙酸乙酯(2 mL)溶液中，反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 1)純化得到 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘 -2- 胺 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2-(difluoromethylene)tetrahydro-

1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)-5-ethynylnaphthalen-2-amine)(Z747, 6 mg, 收率: 8%)。ES-API: $[M+H]^+$= 654.2。^{1}H NMR (400Hz, DMSO-d_6) 7.67-7.68(m,1H), 7.28-7.25(m,2H), 6.99-6.86(m,2H), 5.65-5.62 (m,2H), 5.15-5.11(m,1H), 4.52-4.48(m,1H), 4.08-4.00(m,2H), 3.98-3.47(m,5H), 3.04-3.02(m,2H), 2.61-2.51(m,2H), 2.48-2.32(m,2H), 1.96-1.65(m,8H), 1.50-1.43(m,3H).

【1385】 實施例 135 合成 5-乙炔基-3-氟-4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-胺(Z957)





【1386】 步驟一：將混合物(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯 (500 mg, 1.04 mmol)，六丁基二錫(1.81 g, 3.11 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈀(95 mg, 0.10 mmol)，三環己基膦(58 mg, 0.21 mmol)，氯化鋰(220 mg, 5.19 mmol)溶於 1,4-二氧六環(15 mL)，置換氮氣 3 次後在 110°C 攪拌 18 小時。冷卻到室溫，反應液濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-15%)得到目標產物(5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-2-(三丁基錫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-

3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯 (tert-butyl (5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-methyl-12-(methylthio)-2-(tributylstannyl)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-14-carboxylate)(400 mg, 收率 52.3%)，黃色液體。ES-API: $[M+H]^+$=738.2。

【1387】 步驟二：4-羥基-2-萘酸(6.5 g, 34.54 mmol)懸浮於無水甲醇(100 mL)加入濃硫酸(3.7 mL, 69.08 mmol)，反應在 80℃下攪拌 16 小時。反應液濃縮，加入乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液(80 mL×2)洗滌，飽和食鹽水(80 mL)。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-20%)得到目標產物 4-羥基萘-2-甲酸甲酯(6.5 g, 收率 93.1%)，橙紅色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 203.1。

【1388】 步驟三：4-羥基萘-2-甲酸甲酯(6.0 g, 29.67 mmol)溶於氯苯(100 mL)加入 n-氟吡啶三氟甲磺酸鹽(8.07 g, 32.64 mmol)，反應加熱回流攪拌 16 小時。反應液冷卻到室溫，減壓濃縮，加入乙酸乙酯(150 mL)，依次用 1N 稀鹽酸(50 mL ×3)，飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)，飽和食鹽水(50 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-12%)得到目標產物 3-氟-4-羥基-2-萘酸甲酯(3.4 g, 收率 52.0%)，淡黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.90 (S, 3H). ES-API: $[M+H]^+$= 221.1。

【1389】 步驟四：3-氟-4-羥基-2-萘酸甲酯(3.4 g, 15.44 mmol)溶於N, N-二甲基甲醯胺(30 mL)依次加入碳酸鉀(5.34 g, 38.60 mmol)和溴化苄(3.43 g, 20.07 mmol)，反應在室溫下攪拌 16 小時。反應液加入水(80 mL)，乙酸乙酯(120 mL)萃取。有機相用飽和食鹽水(50 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用石油醚打漿得到目標產物 4-(苄氧基)-3-氟-2-萘酸甲酯(3.5 g, 收率 73.0%)，白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 11.6, 8.4 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.46-7.33 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 3.93 (s, 3H). eS-API: $[M+H]^+$= 311.2。

【1390】 步驟五：4-(苄氧基)-3-氟-2-萘酸甲酯(3.35 g, 10.80 mmol)溶於四氫呋喃(60 mL)，甲醇(20 mL)和水(20 mL)加入氫氧化鋰(1.36 g, 32.39 mmol)，反應液在室溫下攪拌 1 小時。反應液用 1N 稀鹽酸調 pH<1，有機溶劑減壓濃縮，析出的固體過濾，真空乾燥得到目標產物 4-(苄氧基)-3-氟-2-萘酸甲酸 (3.1 g, 收率 96.9%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 297.1。

【1391】 步驟六：(4-(苄氧基)-3-氟-2-萘酸甲酸(3.1 g, 10.46 mmol)和三乙胺(2.91 mL, 20.93 mmol)溶於叔丁醇(60 mL)和甲苯(12 mL)加入疊氮磷酸二苯酯(3.38 mL, 15.69 mmol)，反應加熱回流攪拌 6 小時。反應液減壓濃縮，加入乙酸乙酯(100 mL)，依次用水(30 mL)，飽和食鹽水(30 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-12%)得到

目標產物(4-(苄氧基)-3-氟萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.5 g, 收率91.1%)，白色固體。ES-API: $[M+Na]^+$= 390.1。

【1392】 步驟七：(4-(苄氧基)-3-氟萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (3.15 g, 8.57 mmol)溶於甲醇(40 mL)和 四氫呋喃(4 mL)加入 10%鈀碳(1 g)，反應在氫氣球下室溫攪拌 3 小時。反應液用矽藻土過濾，濾餅用甲醇洗滌，濾液濃縮得到目標產物(3-氟-4-羥基萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.37 g, 收率 100%)，淡粉紅色固體。ES-API: $[M-55]^+$= 221.9。

【1393】 步驟八：(3-氟-4-羥基萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.37g, 8.55 mmol)和(2-溴乙炔基)三異丙基矽烷(2.68 g, 10.26 mmol)溶於1，4-二氧六環(50 mL)室溫下加入乙酸鉀(168 g, 17.09 mmol)和二氯(p-甲基異丙苯)釕(II)二聚體(54 mg, 0.088 mmol)，置換氮氣 3 次後在 100°C 攪拌 1 小時。反應液過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-3%)得到目標產物(3-氟-4-羥基-5-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (3.75 g, 收率 95.9%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 458.0。

【1394】 步驟九：(3-氟-4-羥基-5-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.55 g, 7.58 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(3.38 mL, 19.39)溶於二氯甲烷(50 mL)，在-40°c 滴加三氟甲磺酸酐(3.28 g, 11.64 mmol)，反應在-40°C 攪拌 1 小時。反應液加入水(50 mL)，二氯甲烷(50 mL)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙

酯/石油醚：0-3%)得到目標產物 3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基三氟甲基磺酸酯(4.5 g, 收率 98.4%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=590.0。

【1395】 步驟十：將混合物(5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-2-(三丁基錫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(400 mg, 0.54 mmol)，3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基三氟甲基磺酸酯(480 mg, 0.82 mmol)溶於無水 N, N-二甲基乙醯胺(12 mL)中，加入碘化亞銅(103 mg, 0.54 mmol)，四三苯基膦鈀(94 mg, 0.08 mmol)和氯化鋰(92 mg, 2.17 mmol)，置換氮氣 3 次後在 120°C 攪拌 3 小時。反應液加水(30 mL)，乙酸乙酯(100 mL)萃取。有機相用稀食鹽水(50 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-20%)得到目標產物(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(90 mg, 收率 18.7%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=887.3。

【1396】 步驟十一：(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(90 mg, 0.10 mmol)溶於二氯甲烷

(15 mL)在冰浴下加入間氯過氧苯甲酸(27 mg, 0.13 mmol)，反應在冰浴下攪拌 1 小時。反應液加入二氯甲烷(20 mL)，依次用飽和硫代硫酸鈉(2 mL)，飽和碳酸氫鈉(5 mL)，飽和食鹽水(5 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-70%)得到目標產物(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(90 mg, 收率 98.2%)，淡黃色固體。ES-API:$[M+H]^+$=903.2。

【1397】 步驟十二：1,1-環丙二甲醇(102 mg, 1.0 mmol)溶於四氫呋喃(8 mL)，在 0℃下加入 60%氫化鈉(20 mg, 0.50 mmol)，反應在該溫度下攪拌 30 分鐘後滴加(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸叔丁酯(90 mg, 0.10 mmol)的四氫呋喃溶液(2 mL)，反應該溫度下攪拌 30 分鐘。反應液加入乙酸乙酯(40 mL)，依次用水(10 mL)，飽和食鹽水(15 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-40%)得到目標產物(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁

酯(10 mg, 收率 10.7%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$=941.4。

【1398】 步驟十三：(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(70 mg, 0.074 mmol)和二異丙基乙胺(48 mg, 0.37 mmol)溶於二氯甲烷(8 mL)在 0℃下滴加甲磺酸酐(44 mg, 0.26 mmol)，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入二氯甲烷(30 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉 (15 mLX2)，飽和食鹽水(15 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到目標產物(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(75 mg, 收率: 98.9 %)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$=1019.3。

【1399】 步驟十四：向 15 mL 封管中加入：(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氟-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(75 mg, 0.074 mmol)溶於丙酮(4 mL)中，加入碳酸鉀(51 mg, 0.37 mmol)，碘化鉀(12 mg, 0.074 mmol)和嗎啉 (64 mg, 0.74 mmol)，反應在 80℃攪拌 16 小時。反應液加入水(10 mL)，

乙酸乙酯(50 mL)萃取。有機相用飽和食鹽水(25 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(甲醇/二氯甲烷：0-8%)得到目標產物(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸叔丁酯(70 mg, 收率: 94.2%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$= 1010.3。

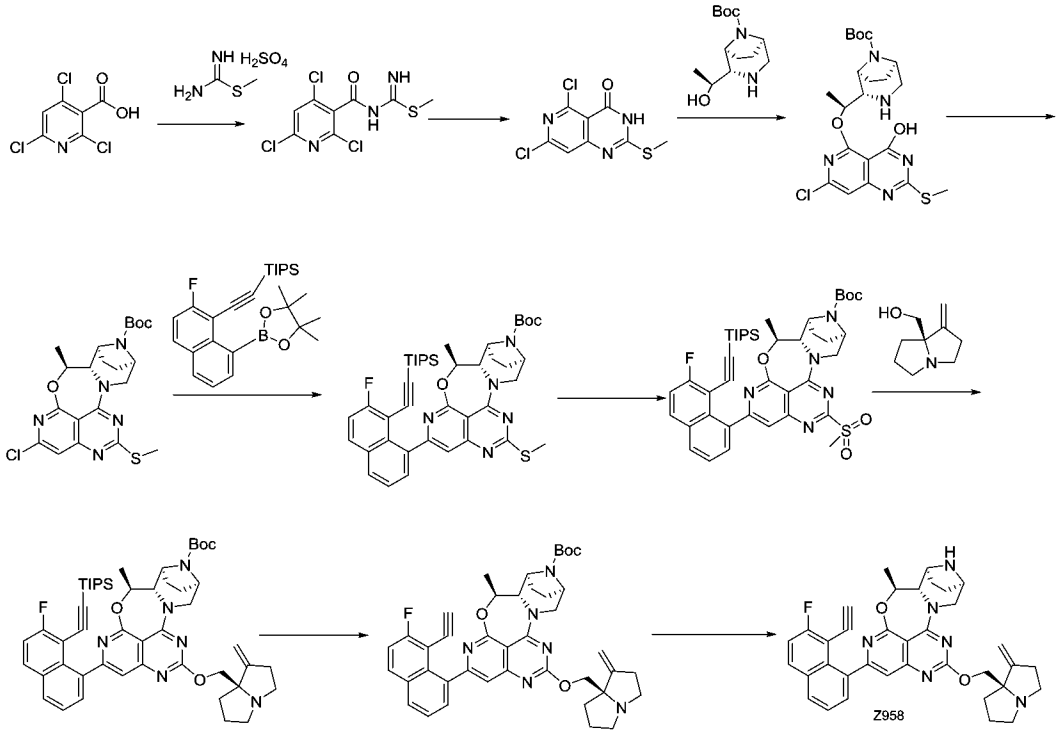
【1400】 步驟十五：(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸叔丁酯(70 mg, 0.069 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)，室溫下加入氟化銫(105 mg, 0.69 mmol)，反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液加入乙酸乙酯(50 mL)，依次用水(10 mL)，稀食鹽水(15 mL×3)，飽和食鹽水(15 mL)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到目標產物(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基-2-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸叔丁酯(59 mg, 收率 100%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=854.3。

【1401】 步驟十六：(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基-2-氟萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧

基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烷-14-羧酸叔丁酯(54 mg, 0.063 mmol)溶於乙酸乙酯(3 mL)，0℃下加入 4M 氯化氫 1, 4-二氧六環(3 mL)，反應在室溫下攪拌 2 小時。反應液減壓濃縮。反應液減壓濃縮，加入飽和碳酸氫鈉(6 mL)，用乙酸乙酯(25 mL×2)萃取。合併有機相用飽和食鹽水(15 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，濃縮。粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到 5-乙炔基-3-氟-4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-5-甲基-12-((1-(嗎啉甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-胺(5-ethynyl-3-fluoro-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-methyl-12-((1-(morpholinomethyl)cyclopropyl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-2-amine)(Z957, 17 mg, 收率 41.1%)，白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 5.44 – 5.32 (m, 1H), 4.59 – 4.35 (m, 3H), 4.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.75 – 3.56 (m, 6H), 3.33 (s, 0.5H), 3.14 – 3.23 (m, 1H), 3.00 (s, 0.5H), 2.61 – 2.34 (m, 6H), 2.14 – 2.02 (m, 1H), 1.94 – 1.71 (m, 3H), 1.63 – 1.51 (m, 3H), 0.75 – 0.67 (m, 2H), 0.56 – 0.43 (m, 2H). ES-API: $[M+H]^+$= 654.3。

【1402】 實施例 136 合成(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟代萘-1-基)-5-甲基-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基

萘[1,8-ab]庚烯 (Z958)



【1403】 步驟一： 在零度下，向 2,4,6-三氯煙酸(8 g, 35.33 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)和二氯甲烷(100 mL)的溶液中滴加草醯氯(18 mL, 212.72 mmol)。滴加完畢，反應液在室溫下攪拌 1 小時。將反應液濃縮至乾，得到醯氯。 將碳酸氫鈉(29.5 g, 351.18 mmol)和 S-甲基異硫脲硫酸鹽(26.44g, 140.47 mmol)依次加入到四氫呋喃(100 mL)和水(200 mL)的混合液中，體系在室溫下攪拌 10 分鐘後，冷至零度。將醯氯的粗品溶於四氫呋喃(100 mL)，並滴加到上述混合液中。滴加完畢，反應在 0 度下攪拌 30 分鐘。用水(100 mL)淬滅反應液，用乙酸乙酯萃取(200 mL)，用飽和食鹽水 (200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到(2,4,6-三氯硝基苯甲醯基)氨基咪唑硫代甲酸甲酯(9 g, 收率 85%)。ES-API: $[M+H]^+$= 298.0。

【1404】 步驟二：將(2,4,6-三氯硝基苯甲醯基)氨基咪唑硫代甲酸甲酯(9 g, 粗品)和 N,N-二異丙基乙胺(11 mL, 66.38 mmol)加入到 1, 4-二氧六環(120 mL)中。反應在 105 度條件下攪拌 16 小時。將反應液濃縮至還剩大約 30 毫升。向殘留液中加入水(80 mL)。緩慢滴加濃鹽酸(3 mL)。有大量固體析出。將體系過濾，濾餅用水洗滌。濾餅乾燥後得到粗品 5,7-二氯-2-(甲硫基)嘧啶[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(7.3 g)。ES-API: $[M+H]^+$= 262.0。

【1405】 步驟三：將叔丁基(1S, 2S, 5R)-2-((S)-1-羥乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸鹽(1.2 g, 4.68 mmol)溶解於無水四氫呋喃(30 mL)，冰水浴下，加入 60%氫化鈉(460 mg, 11.44 mmol)，室溫下反應 15 分鐘。冷至零度，將 5,7-二氯-2-(甲硫基)嘧啶[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(1 g, 3.81 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，在 60 度油浴中反應 1 小時。將反應冷至零度，用水 (50 mL)淬滅反應液，用乙酸乙酯萃取(30 mLX2)，用飽和食鹽水 (60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(甲醇/二氯甲烷：0-2%)得到叔丁基(1S, 2S, 5R)-2-((S)-1-((7-氯-4-羥基-2-(甲硫基)嘧啶[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸鹽(900 mg, 收率 48%)。ES-API: $[M+H]^+$= 482.0。

【1406】 步驟四：向叔丁基(1S, 2S, 5R)-2-((S)-1-((7-氯-4-羥基-2-(甲硫基)嘧啶[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸鹽(460 mg, 1.86 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(3 mL,

17.18 mmol)的二氯甲烷(8 mL)溶液中滴加丙基磷酸酐(3 mL, 50%乙酸乙酯溶液)。反應液在室溫下攪拌 16 小時。用水 (50 mL)淬滅反應液，用乙酸乙酯萃取(30 mLX2)，用飽和食鹽水 (60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-氯-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(400 mg, 收率 46%)。ES-API: $[M+H]^+$=464.2。

【1407】 步驟五：向圓底燒瓶中加入叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-氯-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(350 mg, 0.75 mmol)，(2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷(439 mg, 0.97 mmol)、甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(38 mg, 0.052mmol)，磷酸鉀(412 mg, 1.94 mmol)，四氫呋喃 (8 mL)和水(2 mL)。在氮氣保護下，體系於 80℃ 微波反應器中加熱 60 分鐘。向反應液中加入水(30 mL)，用乙酸乙酯萃取(60 mLX3)，有機相無水硫酸鈉乾燥後過濾濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(450 mg, 收率 79%)。ES-API: $[M+H]^+$=754.3。

【1408】 步驟六：向圓底燒瓶中加入叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(450 mg, 0.60 mmol)和二氯甲烷(10 mL)。將之冷至 0 度，向上述反應液中加入間氯過氧苯甲酸(257 mg, 1.49 mmol)。反應在 0 度攪拌 2 小時。向反應液中加入飽和硫代硫酸鈉水溶液(30 mL)和飽和碳酸氫鈉水溶液，用乙酸乙酯萃取(30 mLX3)，有機相無水硫酸鈉乾燥後過濾濃縮得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘 [1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(450 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=786.3。

【1409】 步驟七：向圓底燒瓶中加入 60%鈉氫(27 mg, 0.68 mmol)和四氫呋喃(10 mL)。將之冷至 0 度，向上述反應液中加入((r)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(40 mg, 0.26 mmol)溶解於無水四氫呋喃(1 mL)。室溫下反應 10 分鐘，將之冷至 0 度。將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(甲基磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(250 mg, 粗品)加到上述反應液中，於 0℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應已經完全，向反應液加入用飽和氯化銨溶液 (30 mL)。用乙酸乙酯(20 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水 (30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(7-氟-8-((三

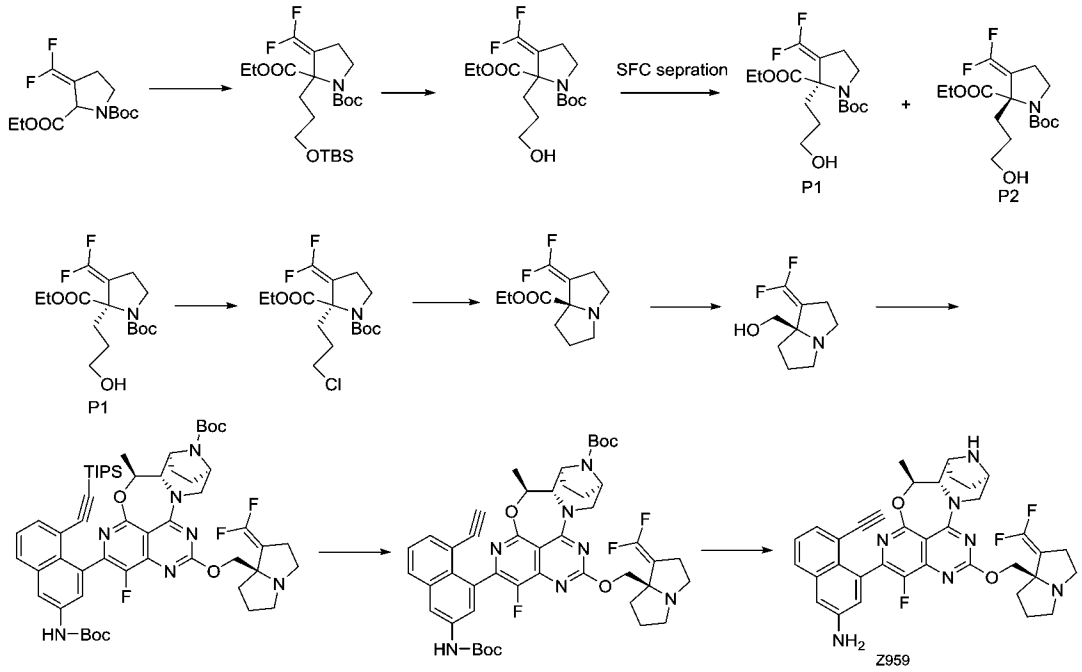
異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(190 mg)。ES-API: $[M+H]^+$=859.3。

【1410】 步驟八：向圓底燒瓶中加入叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-5-甲基-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(190 mg，粗品)，氟化銫(300 mg, 1.98 mmol)和 N, N-二甲基甲醯胺(5 mL)。反應在室溫下攪拌 1 小時。向反應液中加入水(30 mL)，用乙酸乙酯萃取(30 mLX3)，有機相用飽和食鹽水 (30 mLX2)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟代萘-1-基)-5-甲基-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(155 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=703.3。

【1411】 步驟九：將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟代萘-1-基)-5-甲基-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(155 mg, 粗品)溶於乙腈(3 mL)中。將溶液冷至零度，向其中加入 4*M* 的氯化氫/二氧六環溶液(4 mL, 16 mmol)。反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液在 40 度下濃縮乾，粗

品用製備 HPLC 純化(氨水法 1)得到(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(8-乙炔基-7-氟代萘-1-基)-5-甲基-12-(((r)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯 (5S,5aS,6S,9R)-2-(8-ethynyl-7-fluoronaphthalen-1-yl)-5-methyl-12-(((R)-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene (Z958, 30 mg, 收率 22%)。ES-API: $[M+H]^+$=603.3。^{1}HNMR(400Hz, MeOD-d4)8.08-8.03(m,2H), 7.60-7.50(m,2H), 7.48-7.37(m,1H), 7.17(s,1H), 5.35-5.32(m,1H), 5.08-5.06(m,2H), 4.52-4.51(m,1H), 4.32-4.31(m,2H), 4.10-4.05 (m,1H), 3.75-3.49(m,3H), 3.29-3.10(m,3H), 2.83-2.66(m,4H), 2.21-1.78(m,8H), 1.59-1.55(m,3H).

【1412】 實施例 137 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(Z959)和 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲烷萘[1,8-ab]庚-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(Z960)



【1413】 步驟一：將 1-(叔丁基)2-乙基 3-(二氟亞甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(6 g, 20.598 mmol)溶於四氫呋喃(60 mL)中，零下 78℃條件下、氮氣氛圍下加入雙三甲基矽基胺基鋰的四氫呋喃溶液(1 M, 41.196 mL, 41.196 mmol)。加入完畢後，反應在零下 78℃條件下繼續攪拌 30 分鐘。而後，將叔丁基(3-碘丙氧基)二甲基矽烷(11.13 g, 37.076 mmol) 溶於四氫呋喃(10 mL)並在零下 78℃、氮氣氛圍下緩慢滴加入上述反應液中。滴加完畢後，反應升至室溫並攪拌 16 小時。向反應液中加入飽和氯化銨(30 mL)猝滅反應並用乙酸乙酯(100 mL X3)萃取。有機相用飽和食鹽水(200 mL)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品。粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0%-6%)純化得到 1-(叔丁基)2-乙基 2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧基)丙基)-3-(二氟亞甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(5 g, 10.784 mmol, 收率 52.36%)，無色透明液體。ES-API: $[M\text{-}Boc+H]^+$=364.3。

【1414】 步驟二：將 1-(叔丁基)2-乙基 2-(3-((叔丁基二甲基甲矽烷

基)氧基)丙基)-3-(二氟亞甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(10 g, 21.568 mmol)溶於四正丁基氟化銨的四氫呋喃溶液(1 M, 26 mmol, 26 mL)並攪拌 2 個小時。向上述溶液中加入水(15 mL)，並用乙酸乙酯(30 mL X2)萃取。有機相用飽和食鹽水(100 mL)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品。粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0%-40%)純化得到消旋體 1-(叔丁基) 2-乙基 3-(二氟亞甲基)-2-(3-羥丙基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(5 g, 14.31 mmol, 收率 66.35%)，無色透明液體。ES-API: $[M-Boc+H]^+$=250.1。

【1415】 步驟三：消旋體 1-(叔丁基) 2-乙基 3-(二氟亞甲基)-2-(3-羥丙基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(5 g, 14.31 mmol)經手性拆分(柱型：Daicel CHIRALPAK® IC 250*4.6 mm, 5μm; 流動相體系: A: 正己烷; B: 異丙醇; 流速: 1 mL/min; A:B =90:10(V/V); 柱溫: 30 °C)得到兩個異構體，其中一個異構體結構任意指定為 1-(叔丁基)2-乙基(R)-3-(二氟亞甲基)-2-(3-羥丙基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(P1, 2.4g, 6.870 mmol, 收率 48%, 保留時間：12.876 min)；另一個異構體結構任意指定為 1-(叔丁基)2-乙基(S)-3-(二氟亞甲基)-2-(3-羥丙基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(P2, 2.3g, 6.583 mmol, 收率 46%, 保留時間：19.228 min)，均為白色透明液體。ES-API: $[M-Boc+H]^+$=250.1。

【1416】 步驟四：室溫條件下，將 1-(叔丁基)2-乙基(R)-3-(二氟亞甲基)-2-(3-羥丙基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(P1, 2.4, 6.870 mmol)溶於氯化亞碸(10 mL)中。反應升溫 35℃並攪拌 17 個小時。反應經濃縮得到 -2-(3-氯丙基)-3-(二氟亞甲基)吡咯烷-2-甲酸乙酯(2076 mg,

鹽酸鹽粗品)。無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$= $[M\text{-}Boc+H]^+$=268.1

【1417】 步驟五：將 (R)-2-(3-氯丙基)-3-(二氟亞甲基)吡咯烷-2-甲酸乙酯(2076 mg, 鹽酸鹽粗品)溶於乙腈(20 mL)和水(20 mL)中。向上述溶液中加入碳酸氫鈉(2667.48 mg, 31.752 mmol)。加入完畢後反應在室溫條件下攪拌半小時。上述溶液中加入水(50 mL)，並用乙酸乙酯(50 mL X3)萃取。有機相用飽和食鹽水(100 mL)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到(R)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯 (1300 mg, 5.62 mmol, 兩步收率 81.8%)，無色透明液體。

【1418】 步驟六：(R)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯 (1300 mg, 5.62 mmol)溶於四氫呋喃(20 mL)，並冷卻至 0 ℃。在氮氣氛圍下，向上述溶液中加入四氫鋰鋁的四氫呋喃溶液(1M, 12 mL, 12 mmol，)。反應在 0 ℃條件下攪拌一個小時。向反應液中加入水(0.45 mL)猝滅反應，而後加入 15%的氫氧化鈉水溶液(0.45 mL)和水(1.35 mL)，並用無水硫酸鈉乾燥。所得混合物加入四氫呋喃(30 mL)稀釋後用砂芯漏斗過濾。所得濾液經濃縮得到(R)-(1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲醇(800 mg，4.228 mmol, 收率 75.21%)，無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$=190.1。

【1419】 步驟七：將 (R)-(1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(62.99 mg, 0.333 mmol)溶於四氫呋喃(4 mL)中並冷卻至 0 ℃。氮氣氛圍下，向上述溶液中加入氫化鈉(60%, 33.29 mg, 0.832 mmol)並攪拌 30 分鐘。而後，向上述溶液中緩慢加入叔丁基

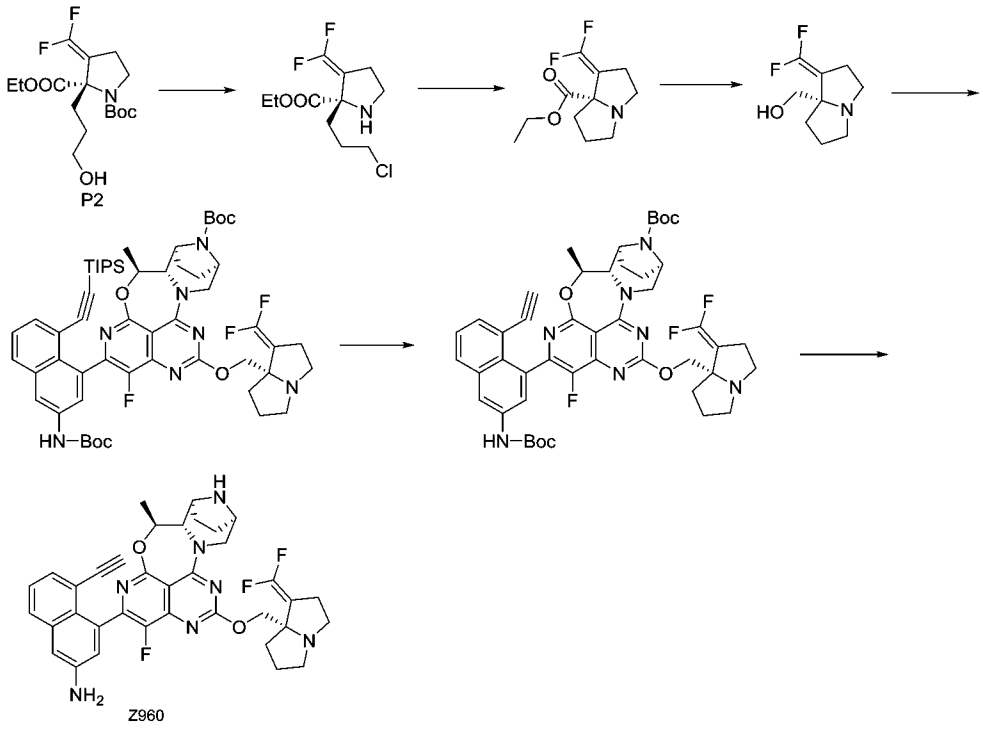
(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基- 12-(甲基磺醯基)-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(150 mg, 0.166 mmol)並在 0 ℃條件下攪拌半個小時。向反應液中加入水(20 mL)淬滅反應並用乙酸乙酯(20 mL X3)萃取。有機相用飽和食鹽水(10 mL*3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品。粗品用快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0-3%)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((R)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(100 mg, 0.099 mmol, 收率 60%)，淺黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=1010.3。

【1420】 步驟八：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((R)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (100 mg, 0.099 mmol)，氟化銫(150.35 mg, 0.990 mmol)和 *N, N*-二甲基甲醯胺(5 mL)的混合溶液在室溫條件下攪拌 2 個小時。向反應液中加入水(30 mL)並用乙酸乙酯(20 mL X2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-(((R)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪)-7a(5H)-基)甲氧

基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(90 mg, 0.105 mmol, 收率 89%)，淺黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=854.2。

【1421】 步驟九：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-(((R)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪)-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(90 mg, 0.105 mmol)溶於乙酸乙酯(2 mL)，並冷卻至 0 ℃。向上述溶液中加入氯化氫的二氧六環溶液(4 M, 4 mL)，反應在 0 ℃條件下攪拌兩個小時。反應液濃縮後重新用二氯甲烷(2 mL)溶解並用氨的甲醇溶液(7 M)鹼化至鹼性(pH 值為 8)。所得溶液濃縮後，粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-1-(difluoromethylene)tetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-ethynylnaphthalen-2-amine)(Z959, 20 mg, 0.031 mmol, 收率 29.5%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$=654.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.41 -7.23 (m, 2H), 7.18 – 7.00 (m, 2H), 5.43 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.65 – 4.47 (m, 3H), 4.24 – 4.15 (m, 1H), 3.98

– 3.90 (m, 1H), 3.87 – 3.79 (m, 1H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 3.30 -3.23 (m, 2H), 3.13 – 3.02 (m, 1H), 3.01 – 2.90 (m, 2H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 1H), 2.29 – 2.10 (m, 3H), 2.08 – 1.82 (m, 5H), 1.57 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H).



【1422】 步驟一：室溫條件下，將 1-(叔丁基)2-乙基(S)-3-(二氟亞甲基)-2-(3-羥丙基)吡咯烷-1,2-二羧酸酯(P2,2.3 g, 6.583 mmol)溶於氯化亞碸(10 mL)中。反應升溫 35℃並攪拌 17 個小時。反應經濃縮得到 (S)-2-(3-氯丙基)-3-(二氟亞甲基)吡咯烷-2-甲酸乙酯(2000 mg, 鹽酸鹽粗品)。無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$= $[M\text{-}Boc+H]^+$=268.1

【1423】 步驟二：將 (S)-2-(3-氯丙基)-3-(二氟亞甲基)吡咯烷-2-甲酸乙酯，鹽酸鹽粗品 (2000 mg)溶於乙腈(20 mL)和水(20 mL)中。向上述溶液中加入碳酸氫鈉(2667.48 mg, 31.752 mmol)。加入完畢後反應在室溫條件下攪拌半小時。上述溶液中加入水(50 mL)，並

用乙酸乙酯(50 mL X3)萃取。有機相用飽和食鹽水(100 mL)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到(S)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯 (1300 mg, 5.62 mmol, 兩步收率 85.3%)，無色透明液體。

【1424】 步驟三：(S)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸乙酯 (1300 mg, 5.62 mmol)溶於四氫呋喃(20 mL)，並冷卻至 0 ℃。在氮氣氛圍下，向上述溶液中加入四氫鋰鋁的四氫呋喃溶液(1M, 12 mL, 12 mmol)。反應在 0 ℃條件下攪拌一個小時。向反應液中加入水(0.45 mL)猝滅反應，而後加入 15%的氫氧化鈉水溶液(0.45 mL)和水(1.35 mL)，並用無水硫酸鈉乾燥。所得混合物加入四氫呋喃(30 mL)稀釋後用砂芯漏斗過濾。所得濾液經濃縮得到 (S)-(1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲醇(800 mg，4.228 mmol, 收率 75.21%)，無色透明液體。ES-API: $[M+H]^+$=190.1。

【1425】 步驟四：將，(S)-(1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(62.99 mg, 0.333 mmol)溶於四氫呋喃(4 mL)中並冷卻至 0 ℃。氮氣氛圍下，向上述溶液中加入氫化鈉(60%, 33.29 mg, 0.832 mmol)並攪拌 30 分鐘。而後，向上述溶液中緩慢加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基- 12-(甲基磺醯基)-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(150 mg, 0.166 mmol)並在 0 ℃條件下攪拌半個小時。向反應液中加入水(20 mL)淬滅反應並用乙酸乙酯(20 mL X3)萃取。有機相用飽和

食鹽水(10 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品。粗品用快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0-3%)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((S)-1-(二氟亞甲基))四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(100 mg, 0.099 mmol, 收率 60%)，淺黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=1010.3。

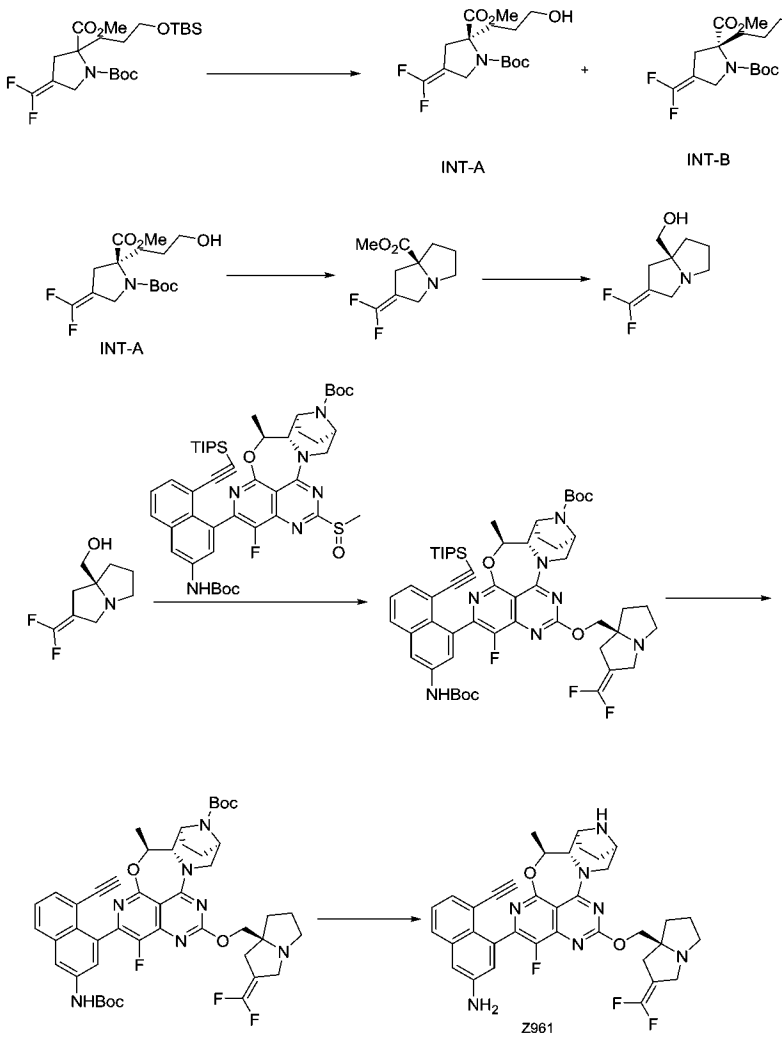
【1426】 步驟五：，叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((S)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (100 mg, 0.099 mmol)，氟化銫(150.35 mg, 0.990 mmol)和 *N, N*-二甲基甲醯胺(5 mL)的混合溶液在室溫條件下攪拌 2 個小時。向反應液中加入水(30 mL)並用乙酸乙酯(20 mL X2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-(((S)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪)-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(90 mg, 0.105 mmol, 收率 89%)，淺黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=854.2。

【1427】 步驟六:叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-(((S)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪)-

7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘 [1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(90 mg, 0.105 mmol)溶於乙酸乙酯(2 mL)，並冷卻至 0 ℃。向上述溶液中加入氯化氫的二氧六環溶液(4 M, 4 mL)，反應在 0 ℃條件下攪拌兩個小時。反應液濃縮後重新用二氯甲烷(2 mL)溶解並用氨的甲醇溶液(7 M)鹼化至鹼性(pH 值為 8)。所得溶液濃縮後，粗品用製備 HPLC(碳酸氫銨法 1)得到 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯啉-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲烷萘[1,8-ab]庚-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-1-(difluoromethylene)tetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-ethynylnaphthalen-2-amine) (Z960, 15 mg, 0.023 mmol, 收率 21.9%)，白色固體。ES-API: $[M+H]^+$=654.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.25 (m, 2H), 7.16 – 6.99 (m, 2H), 5.36 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.55 – 4.36 (m, 3H), 4.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 1H), 3.57 – 3.63 (m, 1H), 3.38 – 3.35 (m, 1H), 3.22 – 3.05 (m, 2H), 3.01 – 2.86 (m, 2H), 2.85 – 2.70 (m, 2H), 2.69 – 2.63 (m, 1H), 2.23 – 1.99 (m, 3H), 1.99 – 1.71 (m, 5H), 1.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

【1428】 實施例 138 合成 4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-12-(((S)-2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-

六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺 (Z961)和 4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-12-(((R)-2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧 -3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(Z962)



【1429】 步驟一：向 1-(叔丁基)2-甲基-2-(3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)丙基)-4-(二氟甲基)吡咯烷-1,2-二羧酸鹽(2g, 4.44mmol)的四氫呋喃(3mL)的溶液中加入 1M 四丁基氟化銨的四氫呋喃溶液(5.77 mmol, 5.77 mL)。反應在室溫下攪拌 2 小時。用水(50 mL)淬滅反應液，用乙酸乙酯萃取(30 mLX2)，用飽和食鹽水 (60 mLX2)洗滌，

經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)得到消旋體(1g)。消旋體經手性拆分得到兩個對映異構體(分離柱：CHIRALPAK IG 250mm*4.6mm*5um；流動相:甲醇/乙醇/正己烷=2:3:95；流速:1 mL/min；柱溫 30℃)，其中一個異構體結構任意指定為 1-(叔丁基)2-甲基(S)-4-(二氟甲基)-2-(3-羥丙基)吡咯烷-1,2-二羧酸鹽(INT-A，290mg, 峰 1, 保留時間=9.893 min); ES-API: $[M+Na]^+$=358.1；另一個異構體結構任意指定為 1-(叔丁基)2-甲基(R)-4-(二氟甲基)-2-(3-羥丙基)吡咯烷-1,2-二羧酸鹽 (INT-B，300mg, 峰 1, 保留時間=11.278 min); ES-API: $[M+Na]^+$=358.1。

【1430】 步驟二：向 1-(叔丁基)2-甲基(S)-4-(二氟甲基)-2-(3-羥丙基)吡咯烷-1,2-二羧酸鹽(INT-A, 280 mg, 0.84 mmol)中加入氯化亞碸(6 mL, 82.72 mmol)。反應在 35 度下攪拌 16 小時。將反應液濃縮。向殘餘物中加入乙腈(5 mL)。向其中加入飽和碳酸氫鈉(5 mL)。反應在室溫下攪拌 60 分鐘。用水(50 mL)淬滅反應。並用乙酸乙酯(30 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到甲基(S)-2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸鹽(170 mg, 收率 93%)，黃色油。ES-API: $[M+Na]^+$=218.2。

【1431】 步驟三：向甲基(S)-2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸鹽(170 mg, 0.78 mmol)的四氫呋喃(4 mL)溶液中滴加四氫鋁鋰/四氫呋喃溶液(1.4 mL, 1.4 mmol)，在 0℃下攪拌 30 分鐘。依次用

3 滴水和 15%氫氧化鈉水溶液(0.1 mL)淬滅。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，並通過矽藻土過濾。將濾液濃縮，得到(S)-(2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(140 mg, 收率 94%)，黃色油。ES-aPI: $[M+H]^+$=190.1。

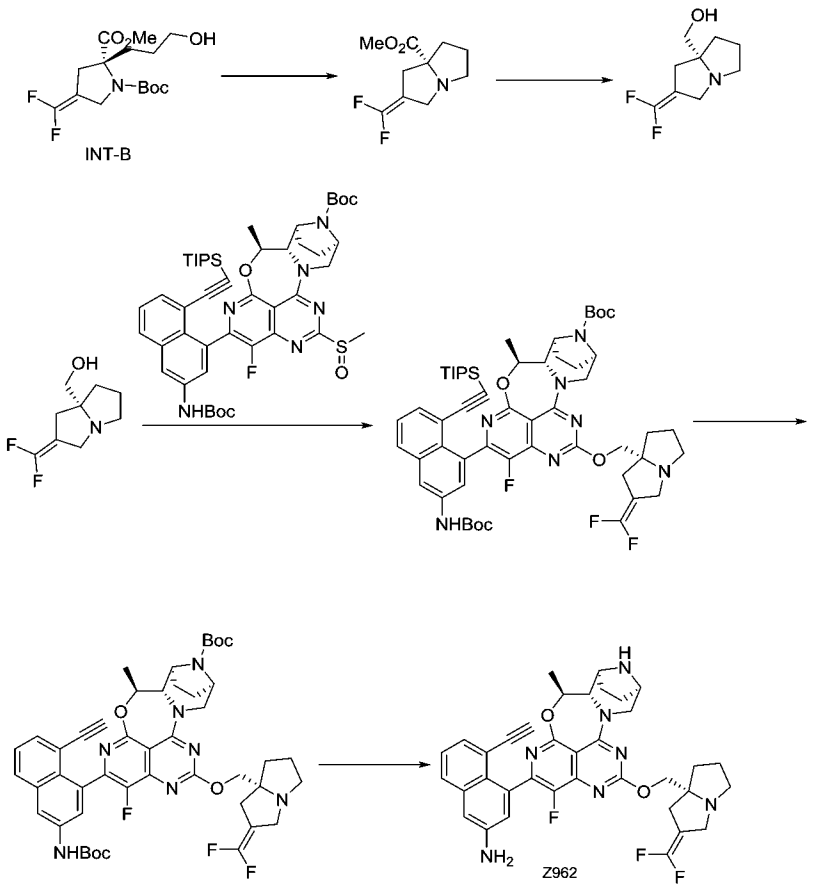
【1432】 步驟四：將(S)-(2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(28mg, 0.15 mmol)加入到 60%氫化鈉(14 mg, 0.35 mmol)的無水四氫呋喃(6 mL)懸浮液中，冰水浴下。室溫下反應 5 分鐘。將反應液冷至零度，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(100 mg, 0.11 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，室溫下反應 30 分鐘。用水(50 mL)淬滅反應液，用乙酸乙酯萃取(30 mLX2)，用飽和食鹽水 (60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((((S)-2-二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸(114 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=1010.3。

【1433】 步驟五：將氟化銫(171 mg, 1.12 mmol)加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((((S)-2-二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7A(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮-

6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸(114 mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(30 mL)稀釋，飽和食鹽水 (30mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-(((S)-2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(96 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 854.3。

【1434】 步驟六：冰水浴下，將 4 M 氯化氫-二氧六環溶液(2 mL)緩慢加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-(((S)-2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(96 mg, 粗品)的乙酸乙酯(2 mL)溶液中，反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (氨水法 1)純化得到 4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-12-(((S)-2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-2-(difluoromethylene)tetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-

ethynylnaphthalen-2-amine)(Z961, 5 mg, 收率 6.8%)。ES-API: $[M+H]^+$= 654.2。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD): 7.69-7.66(m,1H),7.41-7.25(m,2H),7.13-6.99(m,2H),5.39-5.34 (m,1H),4.53-4.48(m,1H),4.34-4.22(m,2H),4.07-4.05(m,1H),3.81-3.77(m,1H),3.69-3.59(m,2H),3.44-3.41(m,1H),3.30-2.99(m,3H),2.82-2.67(m,2H),2.52-2.48 (m,1H),2.12-1.77(m,8H),1.58-1.55(m,3H).



【1435】 步驟一：向 1-(叔丁基)2-甲基(R)-4-(二氟甲基)-2-(3-羥丙基)吡咯烷-1,2-二羧酸鹽(INT-B, 300mg, 0.89 mmol)中加入氯化亞碸(6 mL, 82.72 mmol)。反應在 35 度下攪拌 16 小時。將反應液濃縮。向殘餘物中加入乙腈(5 mL)。向其中加入飽和碳酸氫鈉(5 mL)。反應在室溫下攪拌 60 分鐘。用水(50 mL)淬滅反應。並用乙

酸乙酯(30 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(30 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到甲基(R)-2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸鹽(170 mg, 收率 93%)，黃色油。ES-API: $[M+Na]^+$=218.2。

【1436】 步驟二：向甲基(R)-2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸鹽(170 mg, 0.78 mmol)的四氫呋喃(4 mL)溶液中滴加四氫鋁鋰/四氫呋喃溶液(1.4 mL, 1.4 mmol)，在 0℃下攪拌 30 分鐘。依次用 3 滴水和 15%氫氧化鈉水溶液(0.2 mL)淬滅。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，並通過矽藻土過濾。將濾液濃縮，得到(R)-(2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(140 mg, 收率 94%)，黃色油。ES-API: $[M+H]^+$=190.1。

【1437】 步驟三：將(R)-(2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯啉嗪-7a(5H)-基)甲醇(28mg, 0.15 mmol)加入到 60%氫化鈉(14 mg, 0.35 mmol)的無水四氫呋喃(6 mL)懸浮液中，冰水浴下。室溫下反應 5 分鐘。將反應液冷至零度，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞碸基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烷-14-羧酸鹽(100 mg, 0.11 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液滴加到上述反應液中，室溫下反應 30 分鐘。用水(50 mL)淬滅反應液，用乙酸乙酯萃取(30 mLX2)，用飽和食鹽水 (60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((((R)-

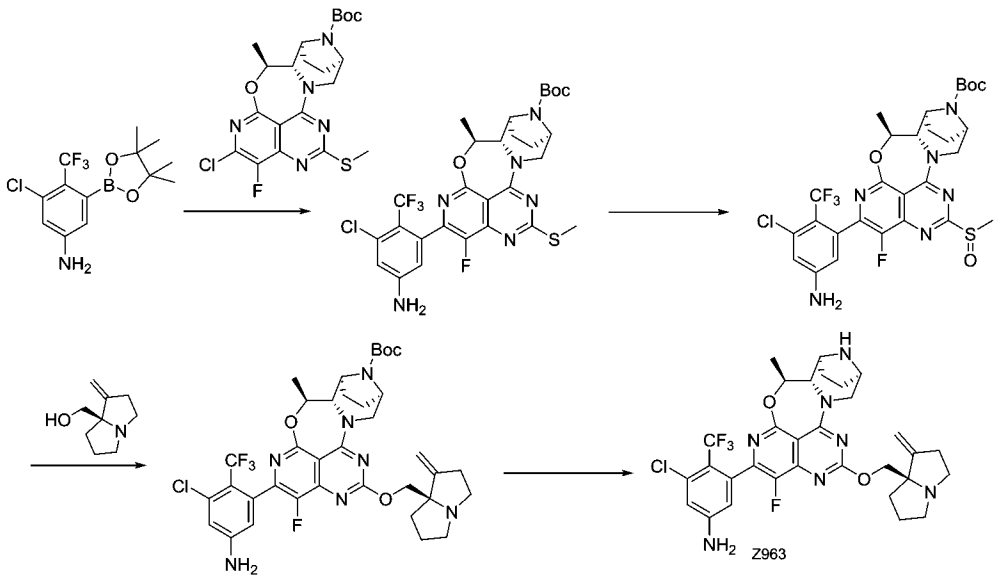
2-二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸(114 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$=1010.3。

【1438】 步驟四：將氟化銫(171 mg, 1.12 mmol)加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-12-((((R)-2-二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸(114 mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(30 mL)稀釋，飽和食鹽水 (30mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-(((R)-2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(96 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+$= 854.3。

【1439】 步驟五：冰水浴下，將 4 M 氯化氫-二氧六環溶液(2 mL)緩慢加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-(((R)-2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(96 mg, 粗品)的乙酸乙酯(2 mL)溶液中，反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (氨水法 1)

純化得到 4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-12-(((R)-2-(二氟甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧 -3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘 -2- 胺 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-2-(difluoromethylene)tetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-5-ethynylnaphthalen-2-amine)(Z962, 10 mg, 收率 13.6%)。ES-API: $[M+H]^+$= 654.2 。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):7.69-7.65(m,1H),7.41-7.25(m,2H),7.13-7.00(m,2H),5.39-5.34 (m,1H),4.53-4.47(m,1H),4.34-4.22(m,2H),4.07-4.05(m,1H),3.81-3.77(m,1H),3.68-3.58(m,2h),3.44-3.41(m,1H),3.30-2.98(m,3H),2.82-2.67(m,2H),2.52-2.48 (m,1H),2.14-1.77(m,8H),1.58-1.54(m,3H).

【1440】 實施例 139 合成 3-氯-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚二烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(Z963)



【1441】 步驟一：向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(2-甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲烷萘[1,8-ab] 庚烯-14-羧酸酯(1.50 g, 3.117 mmol)和 3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(2.10 g, 6.540 mmol)的四氫呋喃(30 mL)和水(3 mL)中加入磷酸鉀(2.64 g, 12.468 mmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(340.0 mg, 0.465 mmol)，氮氣鼓泡並在 80℃ 下微波反應 45 分鐘。反應完畢，乙酸乙酯(80 mLX2)和飽和食鹽水(80 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析 (0-4% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(2.04 mg, 粗品) ，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=641.2。

【1442】 步驟二：在 0°C 下，向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基

-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(2.0 g, 3.12 mmol)的 二氯甲烷 (30.0 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(810.0 mg, 4.68 mmol)。冰水浴下攪拌 1 小時。用飽和亞硫酸鈉淬滅並用二氯甲烷(100 mLX2)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品，通過矽膠柱層析 (0-10% MeOH/DCM)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6, 7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(2.20 g, 粗品)，為白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=657.1。

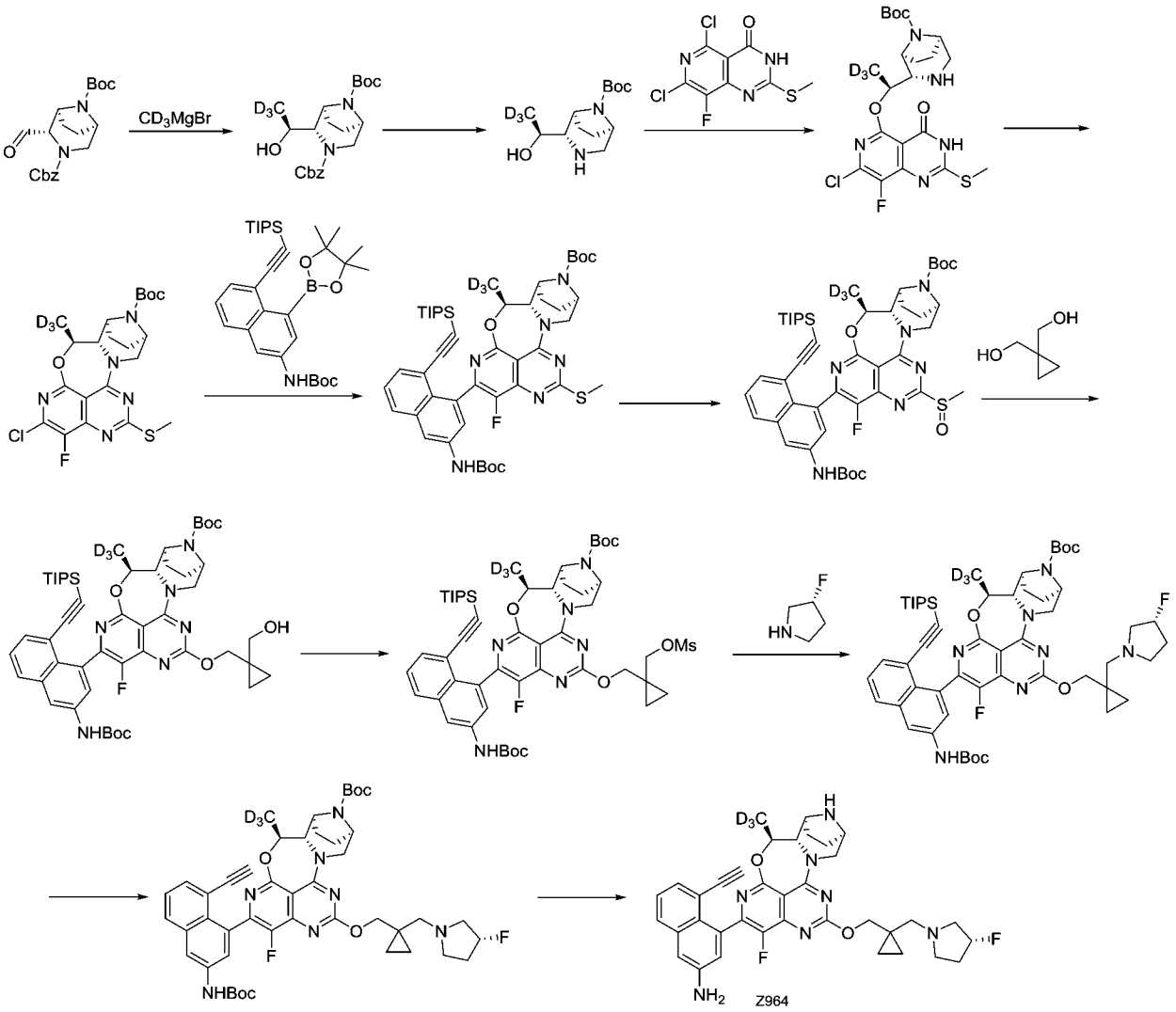
【1443】 步驟三：0℃下，向含有(R)-(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(440 mg, 2.875 mmol)的四氫呋喃(10.0 mL)溶液中加入氫化鈉(230.0 mg, 5.750 mmol)，該溫度下攪拌 10 分鐘後，再加入叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1.70 g, 粗品) 四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 10 分鐘，室溫下攪拌 0.5 小時。反應結束後，用飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析 (0-5% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(((R)-1- 亞甲基四氫-1H--吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧

基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(650 mg, 收率 33.58)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=746.2。

【1444】 步驟四：冰水浴下，向二氯甲烷(30.0 mL)中緩慢加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H--吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(650.0 mg, 0.870 mmol)，最後加入三氟乙酸(855.0 mg, 8.70 mmol，反應混合物在室溫下攪拌 3.0 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC(碳酸氫銨法 2)純化得到白色固體 3-氯-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-氟-5-甲基-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚二烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(3-chloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-methyl-12-((R-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab] heptalene-2-yl)-4-(trifluoromethyl)aniline)(Z963, 300.0mg, 收率 53%)。ES-API: $[M+H]^+$= 646.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.89-6.87 (m, 1H), 6.50-6.40 (m, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 5.10-5.08 (m, 2H), 4.514.49 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.26-3.08 (m, 3H), 2.852.82 (m, 1H), 2.75-2.61 (m, 3H),

2.25-2.14 (m, 1H), 1.99-1.71 (m, 7H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【1445】 實施例 140 合成 5-乙炔基-4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-((1-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5-(甲基-d3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-胺(Z964)



【1446】 步驟一：將 3-苄基 8-(叔丁基)(1S, 2S, 5R)-2-甲醯基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸鹽 (1738 mg, 4.642 mmol)溶於乾燥四氫呋喃 (20 mL)，氮氣保護，降溫至-78℃滴加(甲基-d3)溴化鎂 (9.3 mL, 9.283 mmol)，-78℃反應 1 小時。低溫下加入飽和

氯化銨溶液 (15 mL)淬滅反應，乙酸乙酯 (20 mL* 3)萃取，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經自動快速色譜法在矽膠上純化 (四氫呋喃/ 石油醚= 0~ 30 %)得到 3-苄基 8-(叔丁基)(1S, 2S, 5R)-2-((S)-1-羥乙基-2,2,2-d3)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸鹽 (725 mg, 收率: 40 %)。ES-API: $[M-55]^+$= 338.0。

【1447】 步驟二：將 3-苄基 8-(叔丁基)(1S, 2S, 5R)-2-((S)-1-羥乙基-2,2,2-d3)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3,8-二羧酸鹽 (680 mg, 1.728 mmol)溶於二氯甲烷 (20 mL)和甲醇 (2 mL)， 向反應液加入三乙基矽烷 (2.0 mL, 6.835 mmol)和 10% 鈀碳 (184 mg)，反應液室溫攪拌 5 小時。過濾，濃縮，得到粗品 叔丁基(1S, 2S, 5R)-2-((S)-1-羥乙基-2,2,2-d3)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸鹽 (448 mg)。ES-API: $[M+ H]^+$= 260.0。

【1448】 步驟三：在 0 °C 下向氫化鈉 (691 mg, 17.273 mmol, 60 % 分散在油中)的四氫呋喃 (20 mL)懸浮液中加入叔丁基(1S, 2S, 5R)-2-((S)-1-羥乙基-2,2,2-d3)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸鹽 (448 mg, 1.727 mmol), 並在該溫度下攪拌 10 分鐘。然後在 0 °C 向反應液緩慢加入 5,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 4(3H)-酮 (726 mg, 2.591 mmol)，加完後反應液升至 60 °C 加熱過夜。完全反應後用飽和氯化銨溶液 (30 mL)淬滅反應，乙酸乙酯 (20 mLX 3)萃取，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，粗品經矽膠柱層析純化 (乙酸乙酯/石油醚= 0~ 77 %)得到叔丁基(1S, 2S, 5R)-2-((S)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氫吡啶[4,3-d]嘧啶-5-基)氧

基)乙基-2,2,2-d3)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸鹽 (526 mg, 收率: 61 %)。ES-API:$[M+H]^+$= 503.0。

【1449】 步驟四：冰水浴下，向叔丁基(1S, 2S, 5R)-2-((S)-1-((7-氯-8-氟-2-(甲硫基)-4-氧代-3,4-二氫吡啶[4,3-d]嘧啶-5-基)氧基)乙基-2,2,2-d3)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-羧酸鹽 (510 mg, 1.014 mmol)和 N,N-二異丙基乙二胺 (1.5 mL, 8.449 mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入 1-丙基磷酸酐(50% 乙酸乙酯溶液) (4.5 mL, 7.559 mmol)， 加完後反應液升至室溫下攪拌 4 小時。用水淬滅反應並用二氯甲烷萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，粗品經矽膠柱層析純化 (乙酸乙酯/石油醚= 0~ 30 %)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-氯-1-氟-5-(甲基-d3)-12-(甲硫基)-5a，6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a，11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽 (380 mg, 收率: 77 %)。ES-API:$[M+H]^+$= 485.0。

【1450】 步驟五: 氮氣保護下，叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-氯-1-氟-5-(甲基-d3)-12-(甲硫基)-5a，6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a，11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(500 mg, 1.031 mmol)，4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-2-烷基)氨基甲酸叔丁酯(850 mg, 1.546 mmol)，磷酸鉀(656 mg, 3.093 mmol)和甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(113 mg, 0.155 mmol)溶解於四氫呋喃(15 mL)和水(3 mL)中，反應混合物氮氣保護下 75 oC 攪拌 3 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液經無水硫酸鈉乾燥，過

濾並減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化 (乙酸乙酯/ 石油醚= 0~ 20 %)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-(甲基-d3)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(692 mg, 收率: 77 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 872.5。

【1451】 步驟六：冰水浴下，叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-(甲基-d3)-12-(甲硫基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(692 mg, 0.793 mmol)溶解於無水二氯甲烷(20 mL)，將間氯過氧苯甲酸 (205 mg, 1.190 mmol)加入到上述溶液中，反應液 0 °C 攪拌 1 小時後。LCMS 檢測反應已經完全，向反應液加入二氯甲烷(15 mL)稀釋，用飽和亞硫酸鈉溶液(15 mL)淬滅，然後用碳酸氫鈉溶液(15 mL)，飽和食鹽水(15 mL) 洗滌，有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮得到粗品叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-(甲基-d3)-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(704 mg)。ES-API: $[M+ H]^+$= 888.4。

【1452】 步驟七：將環丙烷-1,1-二乙基二甲醇(405 mg, 3.963 mmol)溶解於無水四氫呋喃(20 mL)，冰水浴下，加入氫化鈉(159 mg, 3.963 mmol)，冰水浴下反應 30 分鐘，將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-

((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-(甲基-d3)-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(704 mg, 0.793 mmol)的四氫呋喃(10 mL)溶液滴加到上述反應液中，於0 ℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應完全。反應液加入乙酸乙酯(10 mL)稀釋，用飽和氯化銨溶液 (10 mLX2)，飽和食鹽水 (10 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析純化 (四氫呋喃/ 石油醚= 0~ 30 %)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-(甲基-d3)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a, 11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(435 mg, 收率 60 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 926.5。

【1453】 步驟八：將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-(羥甲基)環丙基)甲氧基)-5-(甲基-d3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(435 mg, 0.470 mmol)溶解於無水二氯甲烷(15 mL)，冰水浴下，依次向反應液中緩慢加入 N,N-二異丙基乙胺(0.5 mL, 2.818 mmol)和甲磺酸酐(245 mg, 1.409 mmol)，滴加完畢反應液緩慢升至室溫攪拌 3 小時，LCMS 和 TLC 檢測反應完全。反應液加入二氯甲烷(30 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液 (15 mLX2)，飽和食鹽水 (15 mLX2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮，粗品經自動快速色譜

法在矽膠上純化 (四氫呋喃/ 石油醚= 5~ 40 %)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-(甲基-d3)-12-((1-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(315 mg, 收率 67 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 1004.5。

【1454】 步驟九：將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-(甲基-d3)-12-((1-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)環丙基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(238 mg, 0.237 mmol)，(R)-3-氟吡咯烷(127 mg, 1.422 mmol)，碳酸鉀(98 mg, 0.711 mmol)和碘化鉀(39 mg, 0.237 mmol)溶解於丙酮(20 mL)中，反應液置於封管中加熱至 80 °C 攪拌過夜，LCMS 檢測反應。反應液加入乙酸乙酯(30 mL)稀釋，用水 (15 mLX2)，飽和食鹽水 (15 mLX 2)洗滌，有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮，經矽膠柱層析純化 (甲醇/ 二氯甲烷= 0~ 1.5 %)得到粗品叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-(((R)-3-氟吡咯烷-1-甲基)環丙基)甲氧基)-5-(甲基-d3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(202 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 997.3。

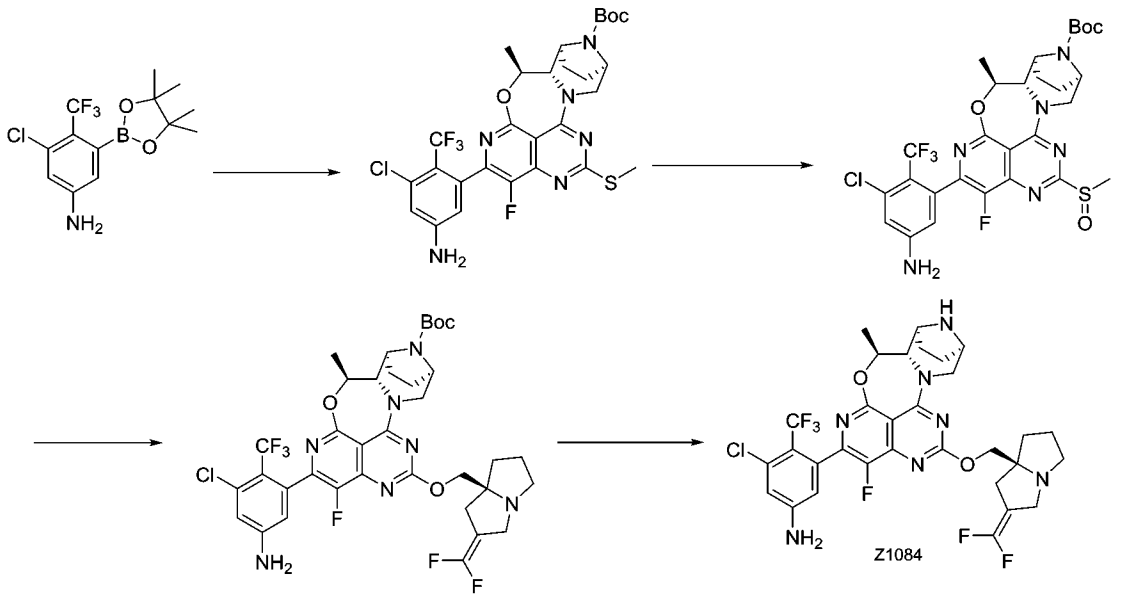
【1455】 步驟十：氟化銫(308 mg, 2.025 mmol)被加入到叔丁基(5S,

5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-((三異丙基矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-12-((1-(((R)-3-氟吡咯烷-1-甲基)環丙基)甲氧基)-5-(甲基-d3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(202 mg, 0.203 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，反應混合物室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液加入乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水 (15 mLX2)，飽和食鹽水 (15 mLX3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，經自動快速色譜法在矽膠上純化 (甲醇/ 二氯甲烷= 0~ 1.0 %)得到粗品叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((1-(((R)-3-氟吡咯烷-1-甲基)環丙基)甲氧基)-5-(甲基-d3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(170 mg)。ES-API: $[M+H]^+$= 841.2。

【1456】 步驟十一： 冰水浴下，將 4 M 鹽酸-二氧六環溶液(5 mL)緩慢加入到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-1-氟-12-((1-(((R)-3-氟吡咯烷-1-甲基)環丙基)甲氧基)-5-(甲基-d3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(170 mg, 0.202 mmol)的乙酸乙酯(2 mL)溶液中，反應混合物升至室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (色譜柱: Welch Xtimate，21.2*150mm，5um; 流動相 A: 5mmol/L NH4HCO3 水溶液, 流動相 B:ACN; 流速:15mL/min; 色譜條件: 15mL-45-60-13min; 柱溫：室溫)純化得到類白色固體 5-乙炔基-4-

((5S, 5aS, 6S, 9R)-1-氟-12-((1-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)環丙基)甲氧基)-5-(甲基-d3)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)萘-2-胺(5-ethynyl-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((1-(((R)-3-fluoropyrrolidin-1-yl)methyl)cyclopropyl)methoxy)-5-(methyl-d3)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)naphthalen-2-amine)(Z964, 10.72 mg, 收率 8 %)。ES-API: $[M+H]^+$= 641.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.72 – 7.61 (m, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11 – 6.98 (m, 1H), 5.43 – 5.32 (m, 1H), 5.24 – 5.02 (m, 1H), 4.61 – 4.41 (m, 2H), 4.35 – 4.22 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 8.8 Hz, 0.8Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.29 – 2.87 (m,4H), 2.76 – 2.47 (m, 3H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.23 – 1.72 (m, 6H), 0.78 – 0.63 (m, 2H), 0.59 – 0.43 (m, 2H).

【1457】 實施例 141 合成 3-氯-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺 (Z1084)



【1458】 步驟一：向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-甲基-12-(2-甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基 -3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1.0 g, 2.079 mmol)和 3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(1.30 g, 4.049 mmol)的四氫呋喃(30 mL)和水(3 mL)中加入磷酸鉀(1.762 g, 8.316 mmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(226.7 mg, 0.3118 mmol)，氮氣鼓泡並在 85℃ 下微波反應 50 分鐘。反應完畢，乙酸乙酯(80 mLX2)和飽和食鹽水(80 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析 (0-4% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6, 7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1.0 g, 收率 75.18%) ，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=641.2。

【1459】 步驟二：在 0°C 下，向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基

-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1.0 g, 1.56 mmol)的 二氯甲烷 (30.0 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(404.8 mg, 2.34 mmol)。 冰水浴下攪拌 1 小時。用飽和亞硫酸鈉淬滅反應並用二氯甲烷(100 mLX2)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品，將其通過矽膠柱層析 (0-10% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1.0 g, 收率 97.56%)，為白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=657.1。

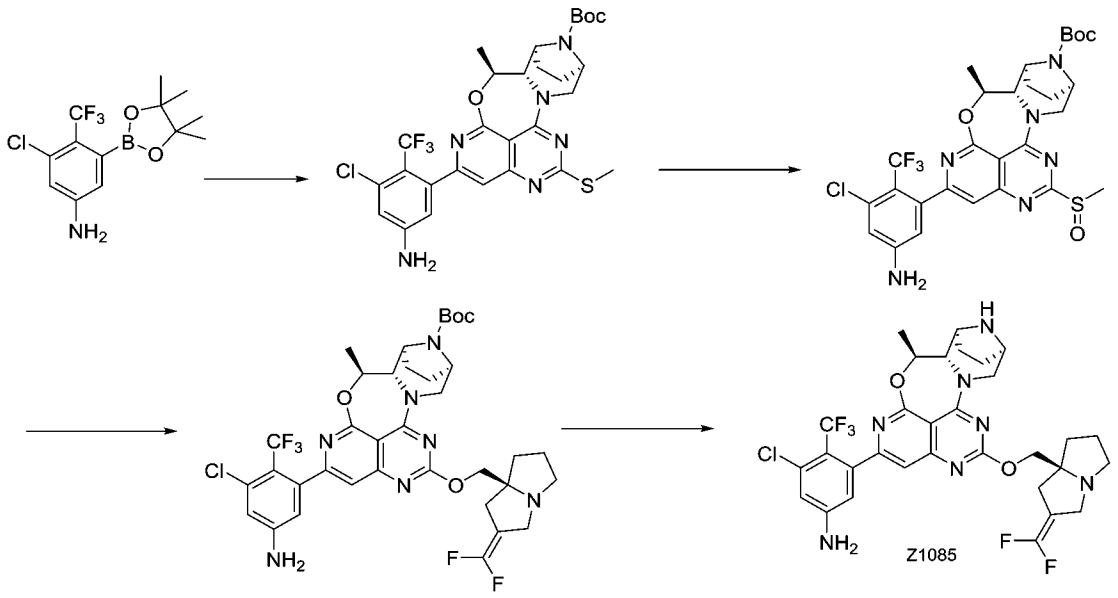
【1460】 步驟三：0℃下，向含有(S)-(2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(240.0 mg, 1.263 mmol)的四氫呋喃(10.0 mL)溶液中加入氫化鈉(126.3 mg, 3.157 mmol)，該溫度下攪拌 10 分鐘後，再加入叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1.0 g, 1.522 mmol) 四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 10 分鐘，室溫下攪拌 0.5 小時。反應結束後，用 20 毫升飽和氯化銨溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析(0-5% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-12-

(((S)-2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪)-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1.20 g, 粗品)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=782.2。

【1461】 步驟四：冰水浴下，向二氯甲烷(30.0 mL)中緩慢加入叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-12-(((S)-2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪)-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1.20 g, 粗品)，最後加入三氟乙酸(10.0 mL, 130.6 mmol)，反應混合物在室溫下攪拌 3.0 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (色譜柱：Welch Xtimate，21.2*150mm，5um; 流動相 A: 5mmol/L NH4HCO3 水溶液, 流動相 B：ACN; 流速：15mL/min; 色譜條件：15mL-35-85-13min; 柱溫：室溫)純化得到白色固體 3-氯-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺 (3-chloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-2-(difluoromethylene)tetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)-4-(trifluoromethyl)aniline)(Z1084, 280.0 mg, 收率 26.7%)。ES-API:

$[M+H]^+$= 682.2。

【1462】 實施例 142 合成 3-氯-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲烷萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺 (Z1085)



【1463】 步驟一：向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-氯-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基 -3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1.10 g, 2.375 mmol)和 3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(1.68 g, 5.23 mmol)的四氫呋喃(30 mL)和水(3 mL)中加入磷酸鉀(2.20 g, 10.345 mmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(280.0 mg, 0.388 mmol)，氮氣鼓泡並在 80℃下微波反應 45 分鐘。反應完畢，乙酸乙酯(80 mLX2)和飽和食鹽水(80 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液

減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析 (0-4% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1.56 mg, 粗品)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=623.2。

【1464】 步驟二：在 0°C 下，向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1.56 mg, 粗品)的 二氯甲烷 (30.0 mL)溶液中加入間氯過氧苯甲酸(650.0 mg, 3.755 mmol))。冰水浴下攪拌 1 小時。用飽和亞硫酸鈉淬滅反應並用二氯甲烷(100 mLX2)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥並濃縮得到粗品，將其通過 矽膠柱層析 (0-10% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8, 9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1.20 g, 收率 75.47%)，為白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=639.0。

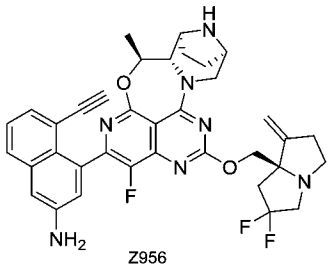
【1465】 步驟三：0℃下，向含有(S)-(2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(360.0 mg, 1.878 mmol)的四氫呋喃(10.0 mL)溶液中加入氫化鈉(188.0 mg, 4.70 mmol)，該溫度下攪拌 10 分鐘後，再加入叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8, 9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯

(1.20 g, 1.878 mmol) 四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 10 分鐘，室溫下攪拌 0.5 小時。反應結束後，用飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析 (0-5% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-12-((((S)-2-(二氟亞甲基)四氫-1H-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪)-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1.20 g, 粗品)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=764.2。

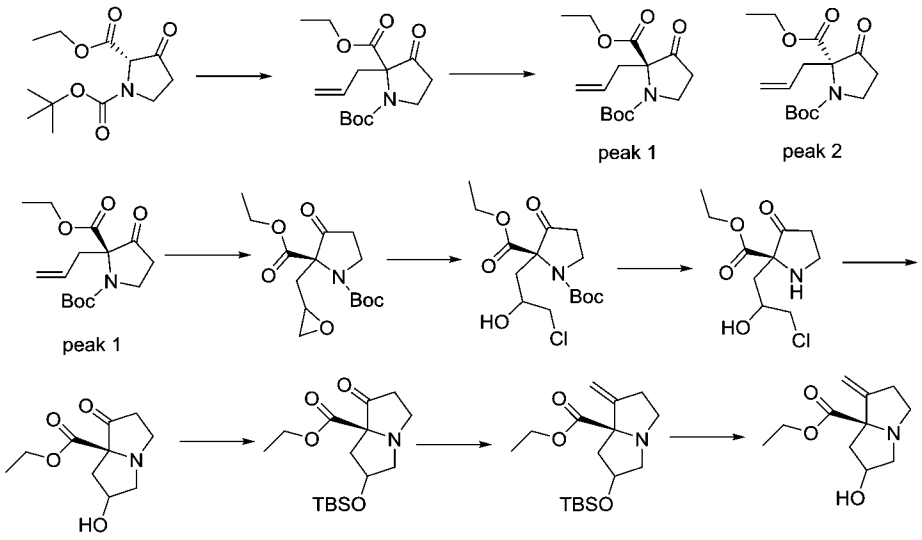
【1466】 步驟四：冰水浴下，向二氯甲烷(30.0 mL)中緩慢加入叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-12-(((S)-2-(二氟亞甲基)四氫-1H-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪)-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1.20 g, 粗品)，最後加入三氟乙酸(10.0 mL, 130.0 mmol)反應混合物在室溫下攪拌 3.0 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (色譜柱: Welch Xtimate，21.2*150mm，5um; 流動相 A: 5mmol/L NH4HCO3 水溶液, 流動相 B：ACN; 流速：15mL/min; 色譜條件：15mL-35-85-13min; 柱溫：室溫)純化得到白色固體 3-氯-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲烷萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-4-(三氟甲

基) 苯 胺 (3-chloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-2-(difluoromethylene)tetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5-methyl-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)-4-(trifluoromethyl)aniline)(Z1085, 180.0 mg, 收率 14.44%)。ES-API: $[M+H]^+$= 664.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.00 (s, 1H), 6.83-6.81(m, 1H), 6.47-6.45 (m, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 4.07-4.04(m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.67-3.65 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.83-2.66 (m, 2H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.13-1.73 (m, 8H), 1.58-1.56 (m, 3H)。

【1467】 實施例 143 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-6,6-二氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔萘-2-胺 (Z956)



Z956



【1468】 步驟一：1-(叔丁基)2-乙基(S)-3-氧吡啶 1,2-二羧酸鹽 (6.0 g, 23.3 mmol)，3-溴丙-1-烯(14.0 g, 116.5 mmol)，碳酸鉀(6.4 g, 46.6 mmol)和 N, N-二甲基甲醯胺(100 mL)的混合物，在室溫、氮氣保護條件下攪拌 6 小時。向反應液中加入水(200 mL)並用乙酸乙酯(300 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水(200 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品。粗品用快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-15%)純化得到 1-(叔丁基)2-乙基 2-烯丙基-3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (3.7 g, 收率 53%)，無色透明液體。ES-API: $[M-55]^+$= 242.2。

【1469】 步驟二：將化合物 1-(叔丁基)2-乙基 2-烯丙基-3-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (3.7 g)用手性拆分(分離柱：IG (250mm*4.6mm*5um)；流動相：HEX: ETOH=85:15; 流速：1.0 mL/min; 柱溫: 30.0℃)得到兩個異構體，其中一個異構體結構任意指定為 1-(叔丁基)2-乙基(R)-2-醯基-3-氧吡啶 1,2-二羧酸酯 (峰 1, 1.41 g, 純度：100%，de 值：99%, 保留時間：4.985min)。^{1}H NMR

(400 MHz, CDCl3) δ 5.61-5.50 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 1H), 4.24-4.10 (m, 2H), 3.95-3.81 (m, 1H), 3.70-3.58 m, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.53-2.43 (m, 1H), 1.49-1.43 (m, 9H), 1.30 – 1.21 (m, 3H). ES-API: $[M-55]^+$= 242.2。另一個異構體結構任意指定為 1-(叔丁基)2-乙基(S)-2-醯基-3-氧吡啶 1,2-二羧酸酯 (峰 2, 1.35 g, 純度: 100%, de 值：99%, 保留時間：6.344min):^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 5.70-5.44 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.17 – 5.06 (m, 1H), 4.29-4.13 (m, 2H), 3.98-3.83 (m, 1H), 3.81-3.62 m, 1H), 3.19-3.06 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 1.51-1.45 (m, 9H), 1.31 – 1.23 (m, 3H). ES-API: $[M-55]^+$= 242.2。

【1470】 步驟三：將化合物 1-(叔丁基)2-乙基(R)-2-醯基-3-氧吡啶 1,2-二羧酸酯(峰 1，1.41 g, 4.72 mmol) 溶於二氯甲烷(10 mL)中，然後加入間氯過氧苯甲酸(2.05 g, 11.855 mmol)，室溫反應過夜，向反應液中加入飽和亞硫酸鈉(50 mL)並用二氯甲烷(50 mL X2)萃取。有機相用飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品 1-(叔丁基)2-乙基(2R)-2-(環氧-2-基甲基)-3-氧吡咯烷-1,2-二羧酸鹽 (1485.87 mg, 4.742 mmol, 收率 100%)。ES-API: $[M+H]^+$=314.2。

【1471】 步驟四：將化合物 1-(叔丁基)2-乙基(2R)-2-(環氧-2-基甲基)-3-氧吡咯烷-1,2-二羧酸鹽 (1485.87 mg, 4.742 mmol) 溶於乙腈(10 mL)中，然後加入醋酸(5 mL, 87.344 mmol)和氯化鋰(1.89 g,

44.678 mmol)，室溫反應 5 小時。反應液濃縮得到粗品，向其中加入飽和氯化銨(50 mL)並用乙酸乙酯(50 mL X2)萃取。有機相用飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品，粗品快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-15%)純化得到 1-(叔丁基)2-乙基(2R)-2-(3-氯-2-羥基丙基)-3-氧吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.4 g, 4.002 mmol, 收率 89.74%)。ES-API: $[M-99]^+$= 250.1。

【1472】 步驟五：冰水浴下，將三氟乙酸(10 mL)緩慢加入到 1-(叔丁基)2-乙基(2R)-2-(3-氯-2-羥基丙基)-3-氧吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.4 g, 4.002 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾得到粗品乙基(2R)-2-(3-氯-2-羥基丙醯基)-3-氧吡咯烷-2-羧酸酯(999.30 mg, 4.002 mmol, 收率 100%)。ES-API: $[M-99]^+$= 250.1。

【1473】 步驟六：將化合物乙基(2R)-2-(3-氯-2-羥基丙醯基)-3-氧吡咯烷-2-羧酸酯(999.30 mg, 4.002 mmol) 溶於乙腈(10 mL)中，然後加入碳酸氫鈉(1680.60 mg, 20.005 mmol)和碘化鉀(66.42 mg, 0.400 mmol)，70℃反應 5 小時，反應液過濾，除去濾渣，乙酸乙酯(50 mL X2)洗滌濾渣，得到濾液，濾液濃縮得到粗品乙基(7aR)-6-羥基-1-氧甲基-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸酯(850.00 mg, 3.986 mmol, 收率 100%)。ES-API: $[M+1]^+$=214.1。

【1474】 步驟七：將化合物 乙基(7aR)-6-羥基-1-氧甲基-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸酯(850.00 mg, 3.986 mmol 溶於二氯甲烷(10 mL)中，然後加入 4-二甲氨基吡啶(48.70 mg, 0.399 mmol) 、咪唑(407.08

mg, 5.979 mmol) 和叔丁基二甲基氯矽烷(717.54 mg, 4.784 mmol)，室溫反應 2h，向反應液中加入飽和碳酸氫鈉(50 mL)並用二氯甲烷(50 mL X2)萃取。有機相用飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品，粗品快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0-15%)純化得到化合物乙基(7aR)-6-(((tert 叔丁基甲基甲矽烷基)氧)-1-氧甲基-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸酯(630 mg, 1.924 mmol, 收率 48.09%)。ES-API: $[M+H]^+$=328.3。

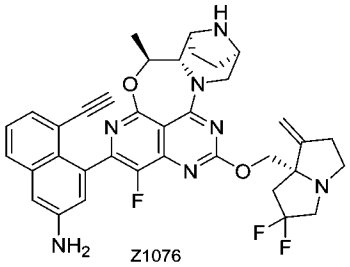
【1475】 步驟八：氮氣保護下，將甲基三苯基溴化磷 (3433.74 mg, 9.618 mmol)溶於乾燥的四氫呋喃(50 mL)中，冰水浴下，慢慢滴加叔丁醇鉀的四氫呋喃溶液(7.695 mL, 1M 四氫呋喃)，室溫反應 1 小時，慢慢滴加乙基(7aR)-6-(((叔丁基甲基甲矽烷基)氧)-1-氧甲基-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸酯 (630 mg, 1.924 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液，65℃反應過夜，向反應液中加入飽和氯化銨(50 mL)並用乙酸乙酯(50 mL X2)萃取。有機相用飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品，粗品快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0-15%)純化得到化合物乙基(7aR)-6-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧)-1-甲基苯二甲酸-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸酯 (156.55 mg, 0.481 mmol, 收率 25%)。ES-API: $[M+H]^+$=326.2。

【1476】 步驟九：冰水浴下，將濃鹽酸(2 mL)緩慢加入到乙基(7aR)-6-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧)-1-甲基苯二甲酸-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸酯鹽(156.55 mg, 0.481 mmol)的甲醇(3 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液

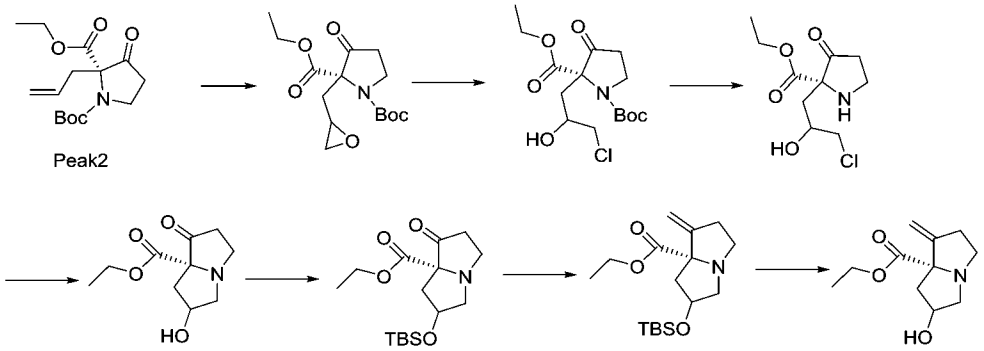
減壓濃縮至乾得到粗品，粗品快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0-15%)純化得到化合物乙基(7aR)-6-羥基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸鹽(72.5 mg, 0.34 mmol, 收率 71 %)。ES-API: $[M+H]^+$=212.2。

【1477】 以步驟九得到的乙基(7aR)-6-羥基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸鹽為起始原料參照實施例 125 的步驟進行反應最終得到化合物 Z956。ES-API:$[M+H]^+$=654.3。

【1478】 實施例 144 合成 4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-6,6-二氟-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-甲基-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔萘-2-胺(Z1076)



Z1076



【1479】 步驟一：將化合物 1-(叔丁基)2-乙基(S)-2-醯基-3-氧吡啶1,2-二羧酸酯(峰 2，1.35 g, 4.540 mmol) 溶於二氯甲烷(10 mL)中，

然後加入間氯過氧苯甲酸(1.96 g, 11.350 mmol)，室溫反應過夜，向反應液中加入飽和亞硫酸鈉(50 mL)並用二氯甲烷(50 mL X2)萃取。有機相用飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品 1-(叔丁基)2-乙基(2S)-2-(環氧-2-基甲基)-3-氧吡咯烷-1,2-二羧酸鹽 (1422.61 mg, 4.540 mmol, 收率 100%)。ES-API: $[M+H]^+$=314.2。

【1480】 步驟二：將化合物 1-(叔丁基)2-乙基(2S)-2-(環氧-2-基甲基)-3-氧吡咯烷-1,2-二羧酸鹽(1.4 g, 4.468 mmol) 溶於乙腈(10 mL)中，然後加入醋酸(5 mL, 87.344 mmol)和氯化鋰(1.89 g, 44.678 mmol)，室溫反應 5 小時，反應液濃縮得到粗品，向其中加入飽和氯化銨(50 mL)並用乙酸乙酯(50 mL X2)萃取。有機相用飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品，粗品快速矽膠柱(乙酸乙酯/石油醚：0-15%)純化得到 1-(叔丁基)2-乙基(2S)-2-(3-氯-2-羥基丙基)-3-氧吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1560.00 mg, 4.460 mmol, 收率 100%)。ES-API: $[M-99]^+$= 250.1。

【1481】 步驟三：冰水浴下，將三氟乙酸(10 mL)緩慢加入到 1-(叔丁基)2-乙基(2S)-2-(3-氯-2-羥基丙基)-3-氧吡咯烷-1,2-二羧酸酯(1.56 g, 4.460 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾得到粗品乙基(2S)-2-(3-氯-2-羥基丙醯基)-3-氧吡咯烷-2-羧酸酯(1113.51 mg, 4.460 mmol, 收率 100%)。ES-API: $[M-99]^+$= 250.1。

【1482】 步驟四：將化合物乙基(2S)-2-(3-氯-2-羥基丙醯基)-3-氧

吡咯烷-2-羧酸酯(1.1 g, 4.405 mmol)溶於乙腈(10 mL)中，然後加入碳酸氫鈉(1.85 g, 22.027 mmol)和碘化鉀 (0.07 g, 0.441 mmol)，70℃反應 5 小時。過濾，除去濾渣，乙酸乙酯(50 mL X2)洗滌濾渣，得到濾液，濾液濃縮得到粗品乙基(7aS)-6-羥基-1-氧甲基-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸酯 (939.38 mg, 4.405 mmol, 收率 100%)。ES-API: $[M+1]^+$=214.1。

【1483】 步驟五：將化合物 乙基(7aS)-6-羥基-1-氧甲基-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸酯-羧酸鹽 (939 mg, 4.404 mmol)溶於二氯甲烷(10 mL)中，然後加入 4-二甲氨基吡啶(53.80 mg, 0.440 mmol) 、咪唑(449.71 mg, 6.606 mmol) 和叔丁基二甲基氯矽烷(792.67 mg, 5.284 mmol) ，室溫反應 2 小時，向反應液中加入飽和碳酸氫鈉(50 mL)並用二氯甲烷(50 mL X2)萃取。有機相用飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品，粗品快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0-15%)純化得到化合物乙基(7aS)-6-(((叔丁基甲基甲矽烷基)氧)-1-氧甲基-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸酯 (640 mg, 1.954 mmol, 收率 44.38%)。ES-API: $[M+H]^+$=328.3。

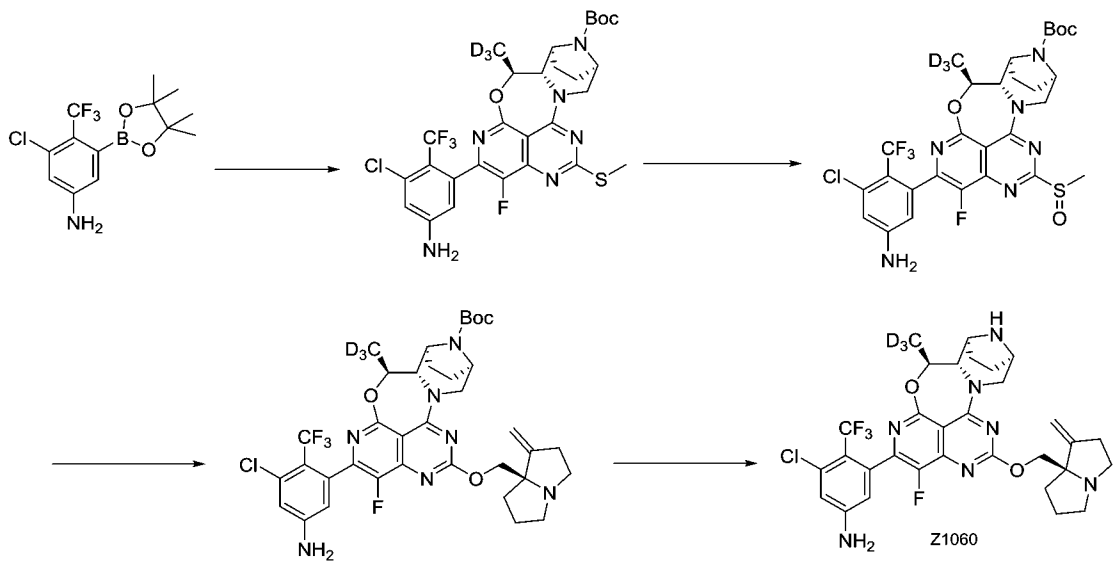
【1484】 步驟六：氮氣保護下，將甲基三苯基溴化磷 (3488.24 mg, 9.771 mmol)溶於乾燥的四氫呋喃(50 mL)中，冰水浴下，慢慢滴加叔丁醇鉀的四氫呋喃溶液(7.8 mL, 1M 四氫呋喃溶液)，室溫反應 1 小時，慢慢滴加乙基(7aS)-6-(((叔丁基甲基甲矽烷基)氧)-1-氧甲基-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸酯 (640 mg, 1.954 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液，65℃反應過夜，向反應液中加入飽和氯化銨(50 mL)並

用乙酸乙酯(50 mL X2)萃取。有機相用飽和食鹽水(50 mLX3)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品，粗品快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0-15%)純化得到化合物乙基(7aS)-6-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧)-1-甲基苯二甲酸-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸酯 (146.31 mg, 0.449 mmol, 收率 23%)。ES-API: $[M+H]^+$=326.2。

【1485】 步驟七：冰水浴下，將濃鹽酸(2 mL)緩慢加入到乙基(7aS)-6-(((叔丁基二甲基甲矽烷基)氧)-1-甲基苯二甲酸-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸酯 (146 mg, 0.449 mmol)的甲醇(3 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾得到粗品，粗品快速矽膠柱(甲醇/二氯甲烷：0-15%)純化得到化合物乙基(7aS)-6-羥基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸鹽(70 mg, 0.33 mmol, 收率 73 %)。ES-API: $[M+H]^+$=212.2。

【1486】 以步驟七得到的乙基(7aS)-6-羥基-1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-羧酸鹽為起始原料參照實施例 125 的步驟進行反應最終得到化合物 Z1076。ES-API:$[M+H]^+$=654.3。

【1487】 實施例 145 合成 3-氯-5-((5S,5aS,6S,9R)- 1-氟-5-(甲基-d_3)-12-(((R)- 1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基) 甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(Z1060)



【1488】 步驟一：向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-(甲基-d_3)-12-(2-甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(2.10 g, 6.531 mmol)和 3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(1.40 g, 2.905 mmol)的四氫呋喃(30 mL)和水(3 mL)中加入磷酸鉀(2.64 g, 12.468 mmol)，甲磺酸[正丁基二(1-金剛烷基)膦](2-氨基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(340.0 mg,0.465 mmol)，N_2 鼓泡並在 80℃下微波反應 45 分鐘。反應完畢，乙酸乙酯(80 mLX2)和飽和食鹽水(80 mL)萃取。合併乙酸乙酯相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品經矽膠柱層析(0-4% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1.70 g, 收率 91.29%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=644.0。

【1489】 步驟二：在 0°C 下，向叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基

-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1.70 g, 2.639 mmol)的 二氯甲烷 (30.0 mL)溶液中加入 間氯過氧苯甲酸(810.0 mg, 4.68 mmol)。 冰水浴下攪拌 1 小時。用飽和亞硫酸鈉淬滅並用二氯甲烷(100 mLX2)萃取。有機層用無水硫酸鈉乾燥並過濾濃縮得到粗品，將其通過矽膠柱層析 (0-10% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-(甲基-d3)-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1.55 g,收率 88.98%)，為白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=660.1。

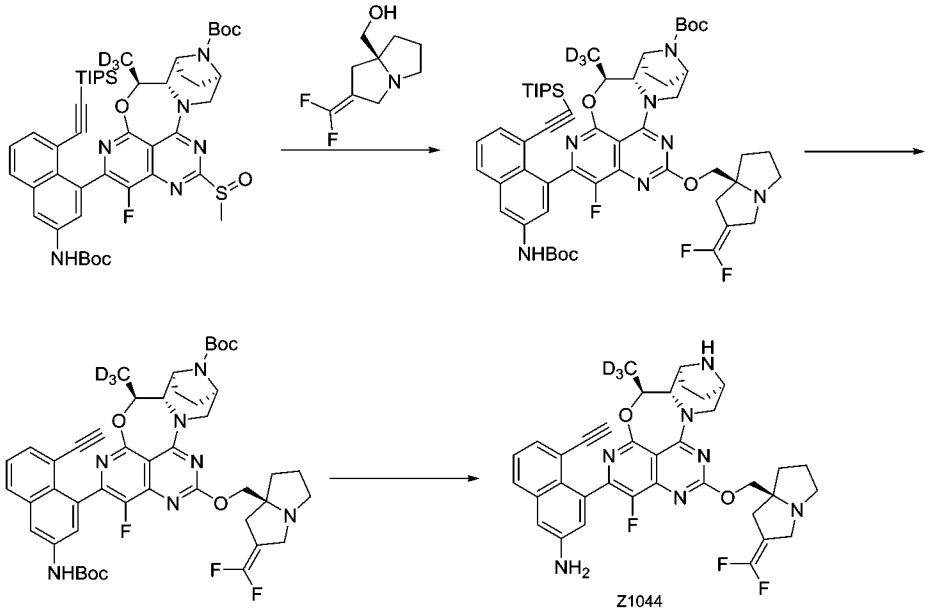
【1490】 步驟三：0℃下，向含有(R)-(1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(500 mg, 3.263 mmol)的四氫呋喃(10.0 mL)溶液中加入氫化鈉(261.0 mg, 6.52 mmol)，該溫度下攪拌 10 分鐘後，再加入叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1.55 g,2.348 mmol) 四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 10 分鐘，室溫下攪拌 0.5 小時。反應結束後，用飽和氯化銨(20 mL)溶液淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析 (0-5% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯

基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-12-(((R)-1- 亞甲基四氫-1H--吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(660 mg,收率 37.52%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=749.2。

【1491】 步驟四：冰水浴下，向二氯甲烷(30.0 mL)中緩慢加入叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-12-(((R)-1-亞甲基四氫-1H--吡咯嗪-7a(5H)-基) 甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(660.0 mg,0.882 mmol)，最後加入三氟乙酸(20.0 mL,261.0 mmol)反應混合物在室溫下攪拌 3.0 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到白色固體 3-氯-5-((5S,5aS,6S,9R)- 1-氟-5-(甲基-d_3)-12-(((R)- 1-亞甲基四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基) 甲氧基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并 [1,8-ab] 庚烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺 (3-chloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-(methyl-d3)-12-(((R)-1-methylenetetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)-4-(trifluoromethyl)aniline)(Z1060, 340.0 mg, 收率:59%)。ES-API: $[M+H]^+$= 649.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.51~6.39 (m, 1H), 5.34~5.30 (m, 1H), 5.10~5.08 (m, 2H),

4.51~4.49 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.04~4.01(m, 1H), 3.67~3.65 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.23 – 3.07 (m, 3H), 2.87 – 2.77(m, 1H), 2.73~2.62 (m, 3H), 2.22~2.12 (m, 1H), 2.05 – 1.71 (m, 7H).

【1492】 實施例 146 合成 4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-12-(((S)-2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺(Z1044)



【1493】 步驟一：向圓底燒瓶中加入 60%鈉氫(380 mg, 9.50 mmol)和四氫呋喃(20 mL)。將之冷至 0 度，向上述反應液中加入(S)-(2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(562 mg, 2.97 mmol)溶解於無水四氫呋喃(3 mL)。室溫下反應 10 分鐘，將之冷至 0 度。將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(2.4 g, 粗品)的四氫呋喃溶液(10 mL)

加到上述反應液中，於 0℃反應 30 分鐘，LCMS 檢測反應已經完全，向反應液加入用飽和氯化銨溶液 (30 mL)。用乙酸乙酯(30 mLX2)萃取。有機相用飽和食鹽水 (30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-30%)得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((S)-2-二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(1.2 g, 收率 43%)。ES-API: $[M+H]^+$=1013.3。

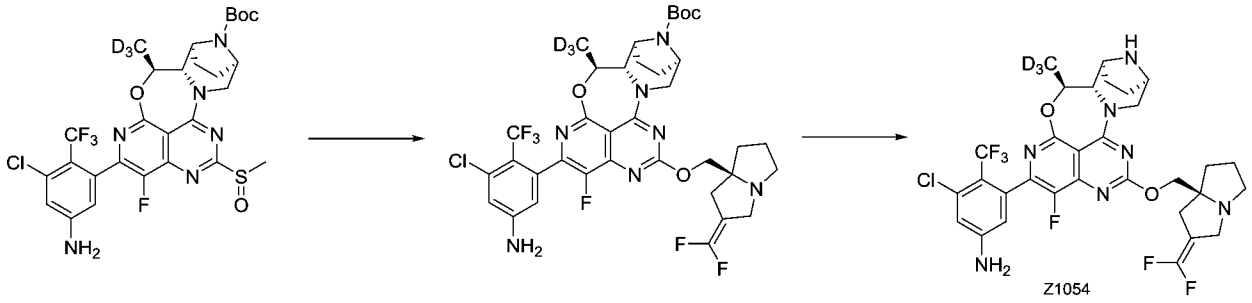
【1494】 步驟二：向圓底燒瓶中加入叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-((三異丙基甲矽烷基)乙炔基)萘-1-基)-12-(((S)-2-二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸鹽(1.2 g, 1.18 mmol)，氟化銫(1.80 g, 11.84 mmol)和 N, N-二甲基甲醯胺(10 mL)。反應在室溫下攪拌 1 小時。向反應液中加入水(100 mL)，用乙酸乙酯萃取(30 mLX2)，有機相用飽和食鹽水 (30 mLX2)，經無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，粗品用快速矽膠柱純化(四氫呋喃/石油醚：0-30%)得到叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-(((S)-2-二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(900 mg, 收率 88%)。ES-

API:$[M+H]^+$=857.2。

【1495】 步驟三：將叔丁基(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-8-乙炔基萘-1-基)-12-(((S)-2-二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(900 mg, 1.05mmol)溶於乙酸乙酯(8 mL)中。將溶液冷至零度，向其中加入 4*M* 的氯化氫/二氧六環溶液(10 mL, 40 mmol)。反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液在 40 度下濃縮乾，粗品用製備 HPLC 純化(氨水法)得到 4-((5S, 5aS, 6S, 9R)-12-(((S)-2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-5-乙炔基萘-2-胺 (4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-2-(difluoromethylene)tetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-(methyl-d3)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalene-2-yl)-5-ethynylnaphthalen-2-amine)(Z1044, 500 mg, 收率 72%)。ES-API: $[M+H]^+$=657.1。^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD): 7.68-7.65(m,1H), 7.41-7.25(m,2H), 7.16-7.00(m,2H), 5.38-5.33(m,1H), 4.50-4.44(m,1H), 4.34-4.22(m,2H), 4.06-4.05(m,1H), 3.80-3.76(m,1H), 3.67-3.66(m,1H), 3.58-3.57(m,1H), 3.43-3.40(m,1H), 3.29-2.98(m,3H), 2.81-2.65(m,2H), 2.52-2.48(m,1H), 2.14-1.75(m,8H).

【1496】 **實施例 147 合成 3-氯-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-2-(二**

氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺(Z1054)

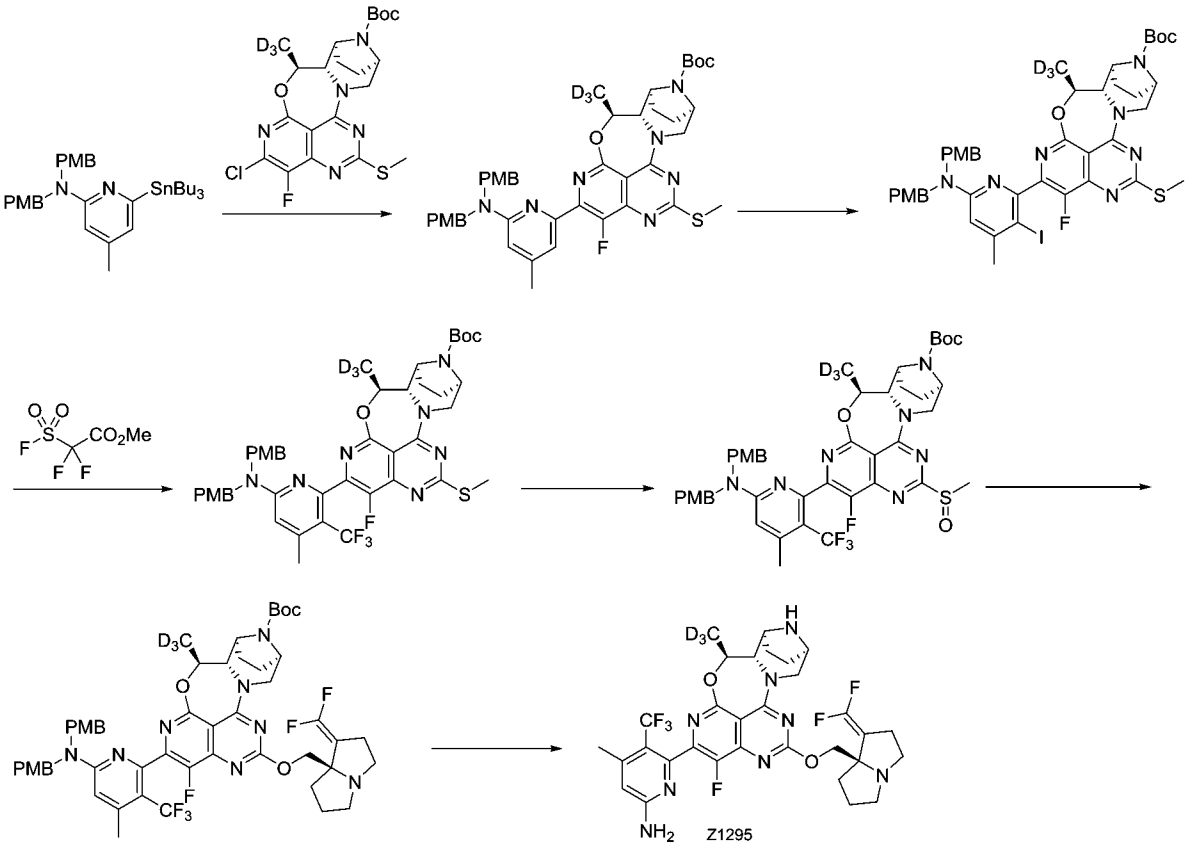


【1497】 步驟一：取(S)-(2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(400 mg, 2.114 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)，加入氫化鈉(153.60 mg, 6.400 mmol)，室溫反應 15 分鐘，加入叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(1056.16 mg, 1.6 mmol)的四氫呋喃(10 mL)溶液，室溫反應 2 小時，反應結束後，用飽和氯化銨溶液(10 mL)淬滅反應並用乙酸乙酯(30 mL)萃取。有機相用飽和食鹽水(20 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析 (0-40% 四氫呋喃/石油醚)純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-12-(((S)-2-(2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (0.5 g, 0.637 mmol, 收率 39.80%)黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=785.0。

【1498】 步驟二：冰水浴下，將三氟乙酸(10.0 mL)緩慢加入到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-12-(((S)-2-(2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯 (0.5 g, 0.637 mmol)的二氯甲烷(10.0 mL)溶液中，反應混合物在室溫攪拌 1 小時。LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到 3-氯-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-2-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺 (3-chloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((S)-2-(difluoromethylene)tetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-(methyl-d3)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-4-(trifluoromethyl)aniline) (Z1054, 0.16 g, 0.234 mmol, 收率 36.68%)。ES-API: [M+H]+= 685.0。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.88 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.54-6.40 (m, 1H), 5.33 (dd, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 4.51-4.50 (m, 1H), 4.34-4.26 (m, 1H), 4.05-4.03(m, 1H), 3.80-3.56(m, 3H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.87-2.62 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 1H), 2.20-1.70 (m, 10H).

【1499】 **實施例 148 合成 6-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-**

5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(Z1295)



【1500】 步驟一：向 100 mL 圓底燒瓶中加入 (5S,5aS,6S,9R)-2-氯-1-氟-5-(甲基-d_3)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧基-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(900.0 mg,1.86 mmol)、N，N-雙(4-甲氧基苄基)-4-甲基-6-(三丁基錫基)吡啶-2-胺(2.40g, 3.76mmol)、碘化亞銅(366.0 mg, 1.86 mmol)、氯化鋰(316.0 mg, 7.48mmol)和 N,N-二甲基乙醯胺(30.0 mL)，置換氮氣 3 次後在 120°C 下反應 3 小時。冷卻的反應液加入乙酸乙酯(60 mL)，依次用稀的食鹽水(30 mL×3)，飽和食鹽水(30 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-10%)得到目標產物(5S, 5aS, 6S, 9R)-

2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-12-(甲硫基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(936.0 mg, 收率 63.29%)，類白色固體。ES-API: $[M+H]^+$=797.2。

【1501】 步驟二：(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-5-(甲基-d3)-12-(甲硫基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a, 11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(936.0 mg,1.176mol)和對甲苯磺酸一水合物(11 mg,0.057 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(20.0 mL)，室溫下加入 N-碘代丁二醯亞胺(529.0 mg, 2.351 mmol),反應在室溫下攪拌 2 小時。反應液加入乙酸乙酯(60 mL)，依次用飽和硫代硫酸鈉(40 mL)，飽和食鹽水(30 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-40%)得到目標產物(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-12-(甲硫基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a, 11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(635.0 mg, 收率 58.72%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=923.0。

【1502】 步驟三：(5S, 5aS, 6S, 9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-3-碘-4-甲基吡啶-2-基)-1-氟-5-(甲基-d3)-12-(甲硫基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a, 11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(635.0 mg, 0.688 mmol)和 2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(925.30 mg, 4.816mol)的乾燥 N,N-二甲基甲醯

胺(10 mL)溶液中加入碘化亞銅(917.30 mg, 4.816 mmol)置換氮氣 3 次後在 90°C 下反應 2 小時。反應液加入乙酸乙酯(100 mL)，用飽和食鹽水(60 mLX3)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用快速矽膠柱純化(乙酸乙酯/石油醚：0-40%)得到目標產物叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-12-(甲硫基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(360 mg, 收率 60.7%)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=865.2。

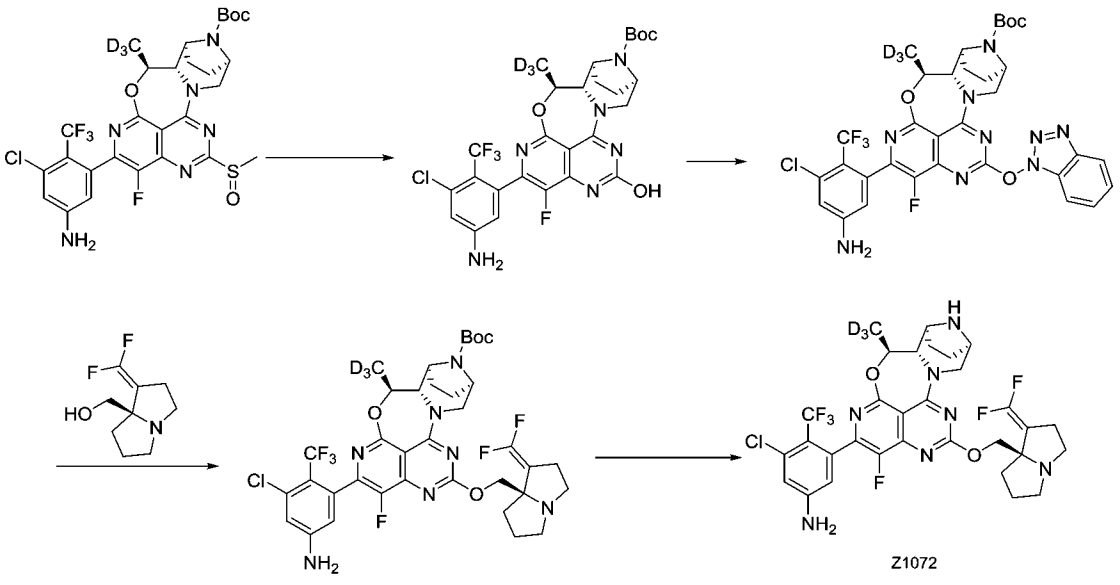
【1503】 步驟四：叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氟-5-(甲基-d_3)- 12-(甲硫基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(560.0 mg, 0.647 mmol)溶於二氯甲烷 (10 mL)，在室溫下加入間氯過氧苯甲酸(168.0 mg, 0.971 mmol)，反應在室溫下攪拌 1 小時。反應液加入二氯甲烷(100 mL)，依次用飽和硫代硫酸鈉(40 mL)，飽和碳酸氫鈉(50mL)，飽和食鹽水(80 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到目標產物叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氟-5-(甲基-d_3)- 12-(甲基亞磺醯基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a, 11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(400.0 mg, 收率 70.13%)，為白色固體。ES-API:$[M+H]^+$=881.3。

【1504】 步驟五：(R)-(1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(128.0 mg, 0.681 mmol)溶於四氫呋喃(10mL)，在 0℃下加入氫化鈉(54.5 mg, 1.362 mol)，反應該溫度下攪拌 10 分鐘後加入叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-12-(甲基亞磺醯基)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(400.0 mg, 0.454 mmol)，該溫度下反應 10 分鐘。反應結束後，反應液加入乙酸乙酯(60 mL)，依次用水(20 mL)，飽和食鹽水(30 mL)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗品用製備薄層色譜板純化(二氯甲烷/7.0M 氨甲醇=25：1)得到目標粗品產物叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-12-(((R)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(390 mg, 粗品)，淡黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=1006.3。

【1505】 步驟六：叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(雙(4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-12-(((R)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸叔丁酯(390 mg, 粗品)溶於三氟乙酸(10 mL)，反應在 50℃下攪拌 2 小時。反應液減壓濃縮至乾，加入二氯甲烷(20 mL)和 7.0

M 氨甲醇(20 mL)，減壓濃縮。粗品用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到白色固體得到目標產物 6-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (6-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-1-(difluoromethylene)tetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-(methyl-d3)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-4-methyl-5-(trifluoromethyl)pyridine-2-amine) (Z1295, 33.0 mg, 兩步總收率 10.9%)。ES-API: $[M+H]^+$= 666.2。

【1506】 實施例 149 合成 6-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-4-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(Z1072)



【1507】 步驟一：叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-(甲基-d3)-12-(甲基亞磺醯基)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-甲萘并[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(400 mg, 0.607 mmol)添加至氫氧化鉀(142.40 mg, 2.538 mmol)在水(3 mL)和四氫呋喃(8 mL)中的混合物中。60℃加熱 1 小時。用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-羥基-5-(甲基-d3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(376 mg, 粗品)，為黃色固體。ES-API:$[M+H]^+$=614.2。

【1508】 步驟二：將叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-12-羥基-5-(甲基-d3)-5a, 6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(540.0 mg, 0.879 mmol)和碳酸銫(573.09 mg, 1.759 mmol)加入到四氫呋喃(20.0 mL)中，(苯并[d][1,2,3]三唑-1-基氧基)三(二甲氨基)鏻六氟-λ5-磷醯脲(777.96 mg, 1.759 mmol)加入到上述體系中。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經无水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物通過快速矽膠柱(0-50% 乙酸乙酯在石油醚中) 純化得到叔丁基(5S,5aS,6S,9R)-12-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)-2-(5-氨基-3-氯- 2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-(甲基-d3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧雜-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘并[1,8-ab]庚烯-14-甲

酸酯(640 mg, 收率 98.7%)，為黃色固體。ES-API:$[M+H]^+$=731.2。

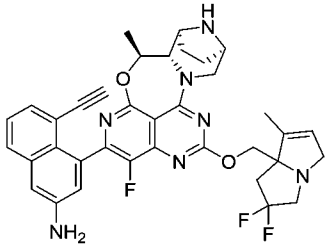
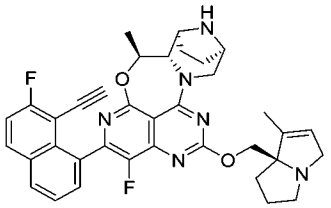
【1509】 步驟三：0℃下，向含有(R)-(1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(137.0 mg, 0.725 mmol)的四氫呋喃(10.0 mL)溶液中加入氫化鈉 130.0 mg, 3.267 mmol)，該溫度下攪拌 10 分鐘後，再加入叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-12-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧基)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-甲酸酯(530 mg, 0.725 mmol) 四氫呋喃溶液(5 mL)。0℃下攪拌反應 10 分鐘，室溫下攪拌 0.5 小時。反應結束後，用飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。粗品經矽膠柱層析 (0-5% 甲醇/二氯甲烷)純化得到叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-12-(((R)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(540 mg, 收率 94.8%)，黃色固體。ES-API: $[M+H]^+$=758.1。

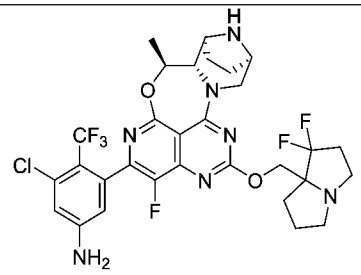
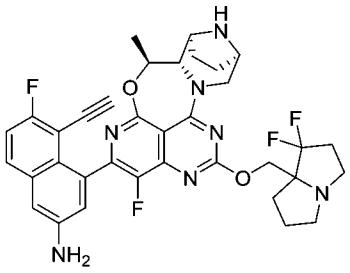
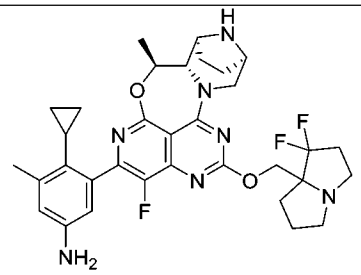
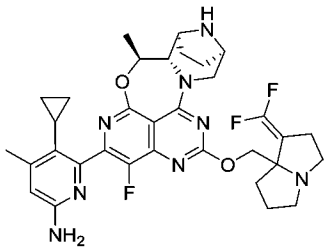
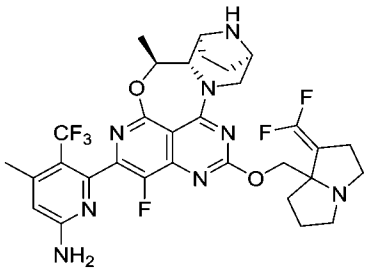
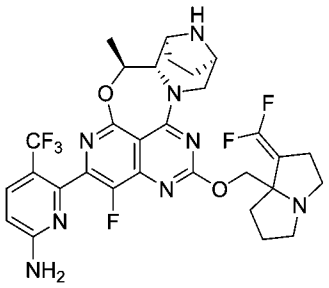
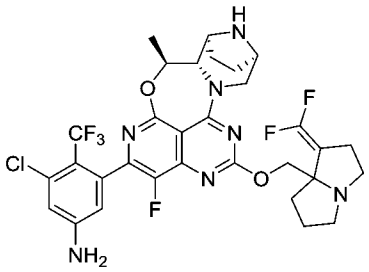
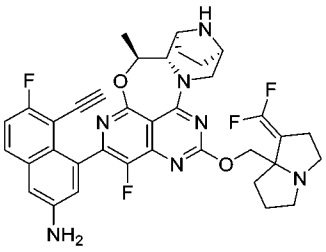
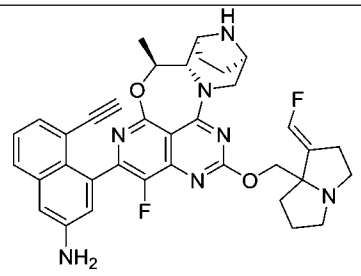
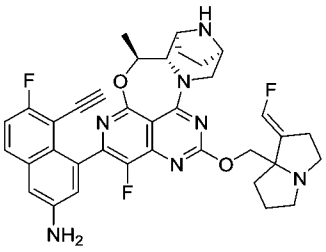
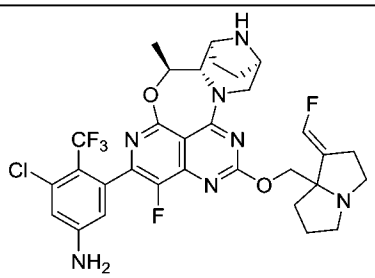
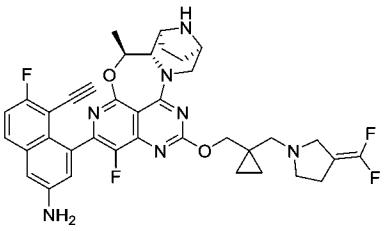
【1510】 步驟四：冰水浴下，向二氯甲烷(30.0 mL)中緩慢加入叔丁基 (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯基)- 12-(((R)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-14-羧酸酯(540.0 mg, 0.688 mmol)，最後加入三氟乙酸(20.0 mL, 261.0 mmol)，反應混合物在室溫下攪拌 3.0 小時。

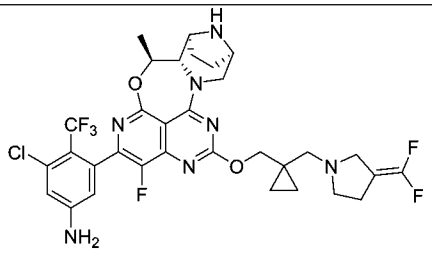
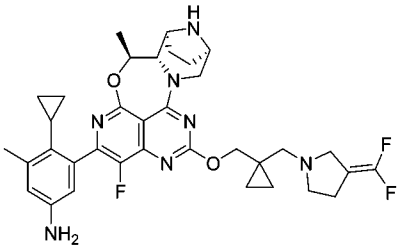
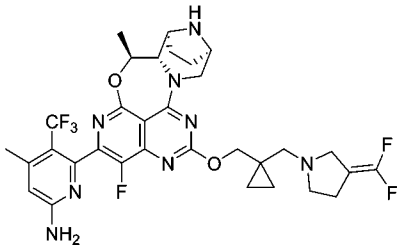
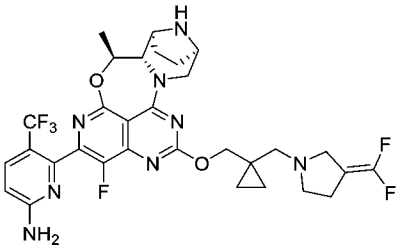
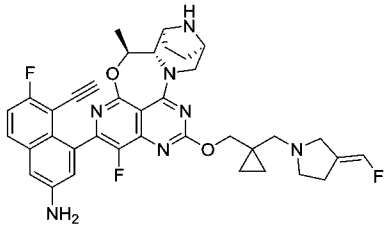
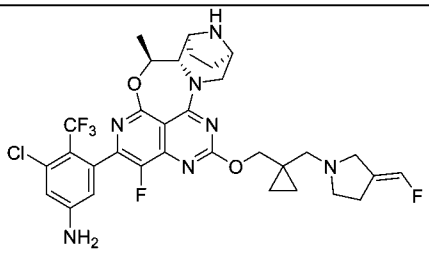
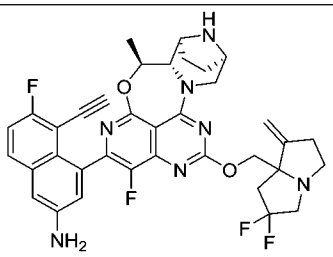
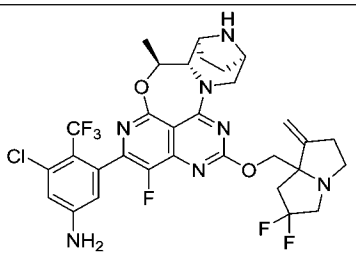
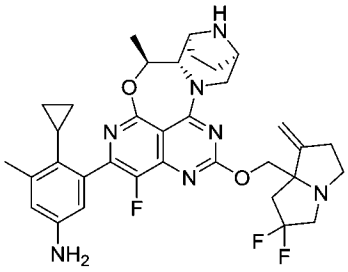
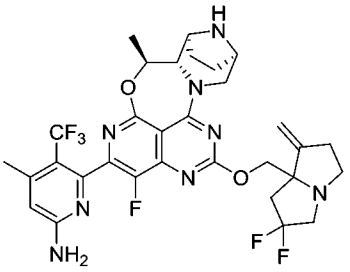
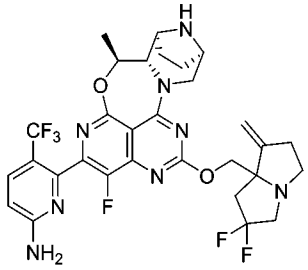
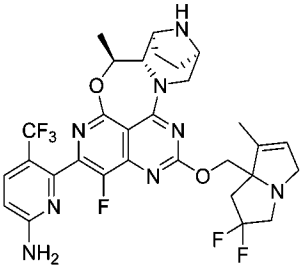
LCMS 檢測反應已經完全，反應液減壓濃縮至乾，殘留物用製備 HPLC (碳酸氫銨法 2)純化得到白色固體 3-氯-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-1-(二氟亞甲基)四氫-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)-1-氟-5-(甲基-d_3)-5a,6,7,8,9,10-六氫-5H-4-氧代-3,10a,11,13,14-五氮雜-6,9-亞甲基萘[1,8-ab]庚烯-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺 (3-chloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-1-(difluoromethylene)tetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methoxy)-1-fluoro-5-(methyl-d3)-5a,6,7,8,9,10-hexahydro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-methanonaphtho[1,8-ab]heptalen-2-yl)-4-(trifluoromethyl)aniline)(Z1072, 289.0 mg, 收率: 61%)。ES-API: $[M+H]^+$= 685.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.87 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.54-6.41(m, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 4.50-4.47(m, 2H), 4.40-4.37(m, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.15-3.06(m, 2H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.20-1.71 (m, 9H)。

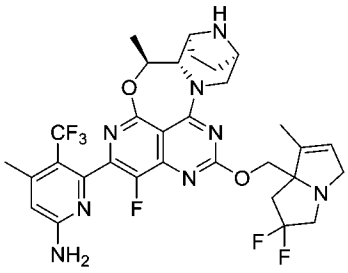
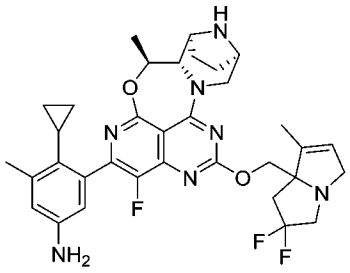
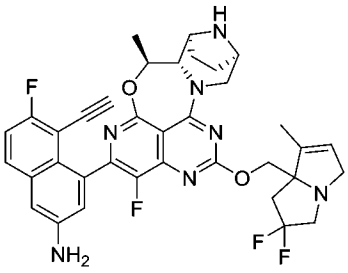
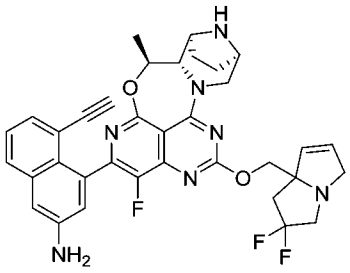
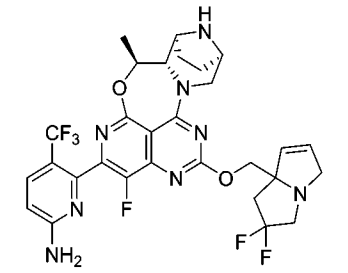
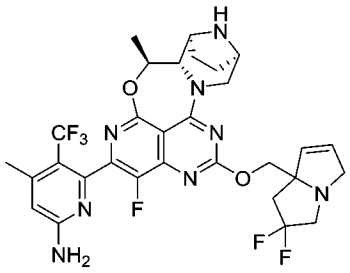
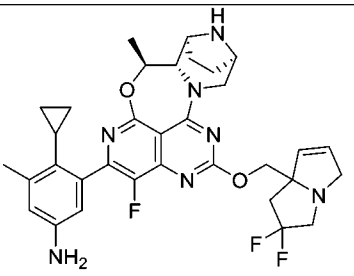
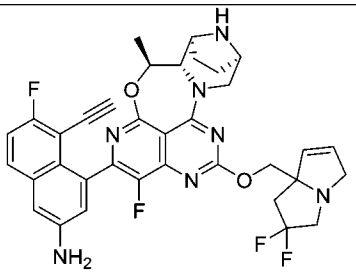
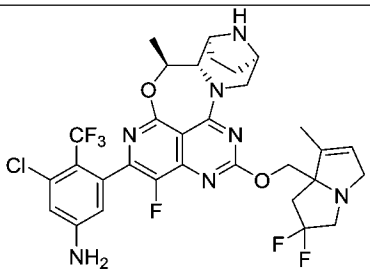
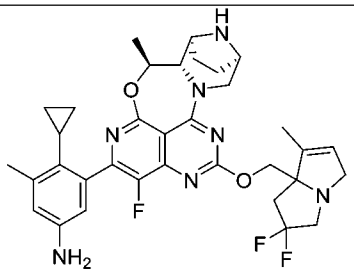
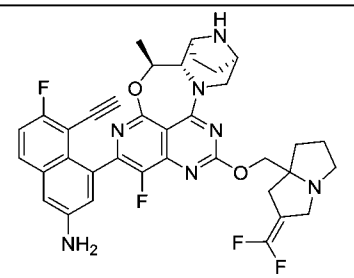
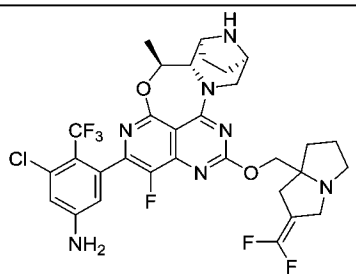
【1511】 表 A 所示化合物分別參照以上實施例的製備方法通過更改部分原料製得。

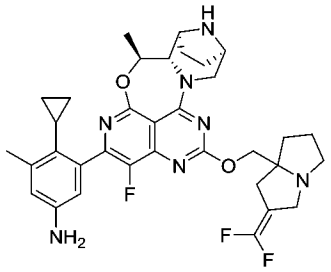
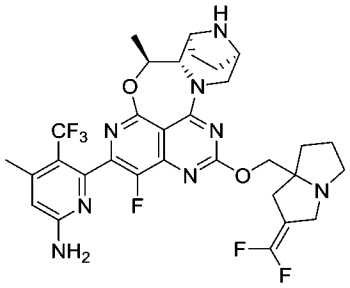
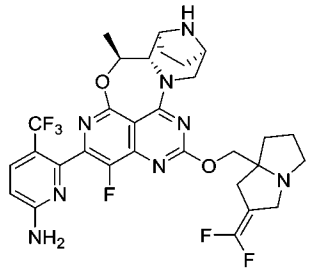
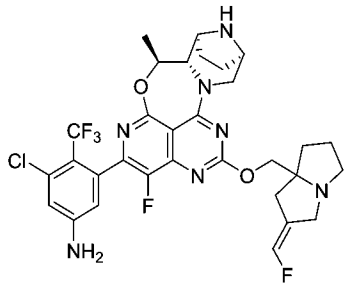
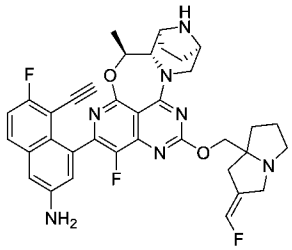
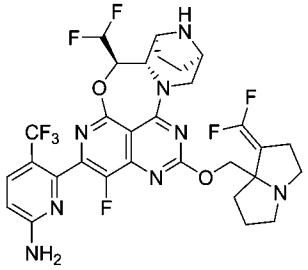
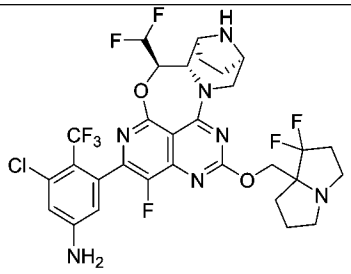
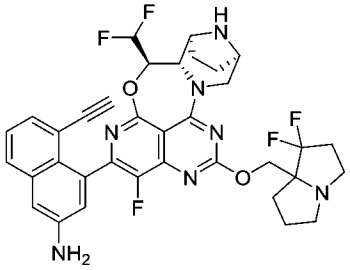
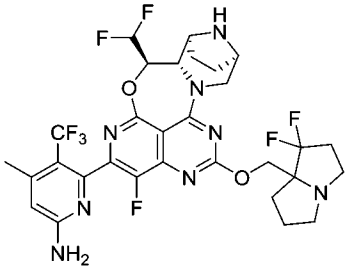
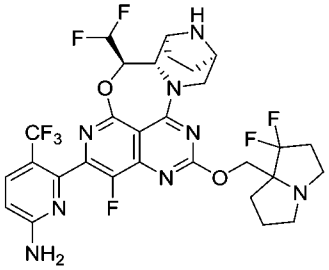
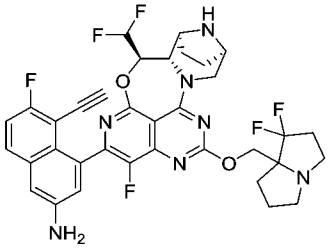
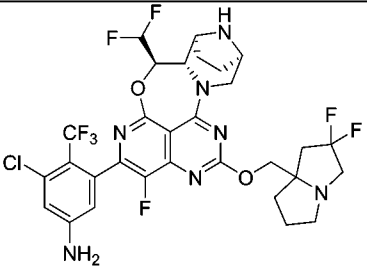
【1512】 表 A

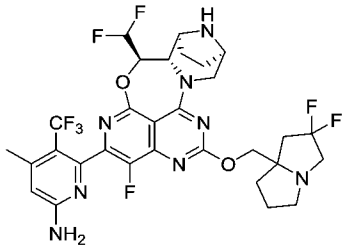
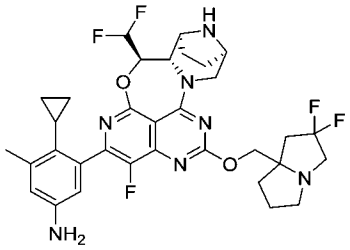
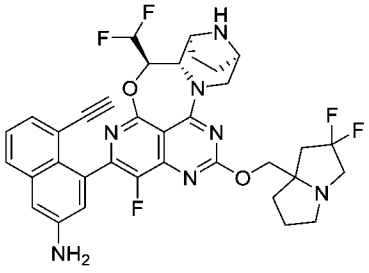
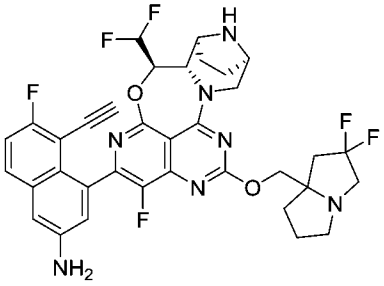
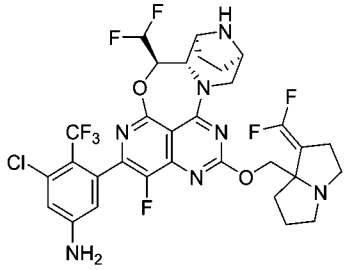
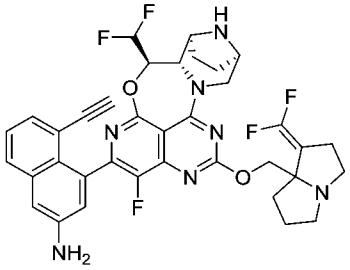
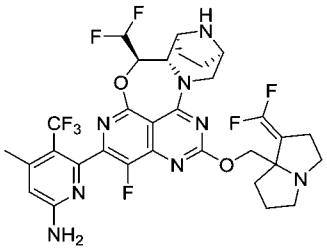
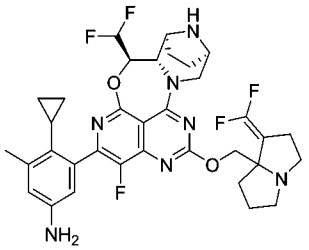
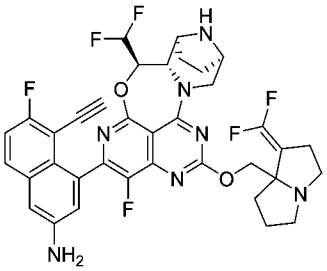
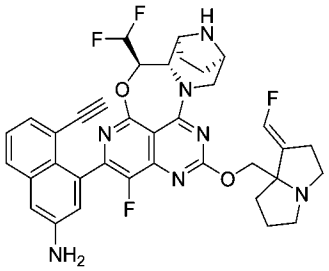
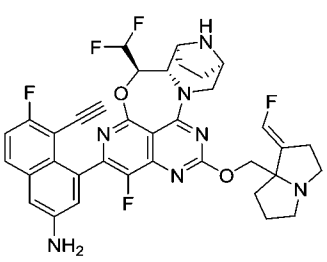
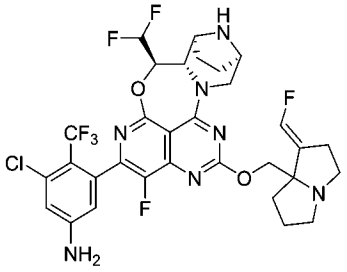
結構和編號	MS $[M+H]^+$	結構和編號	MS $[M+H]^+$
 Z748	654.3	 Z749	621.3

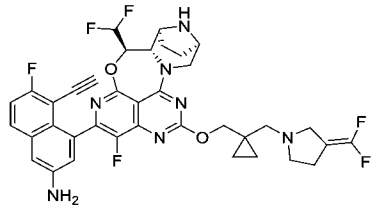
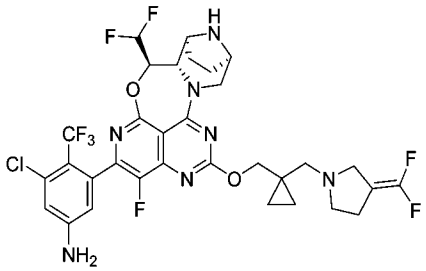
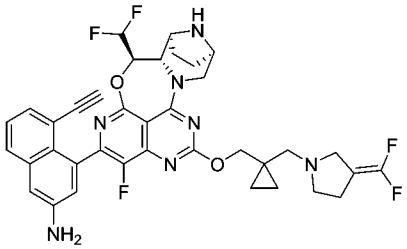
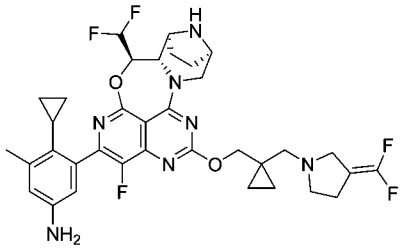
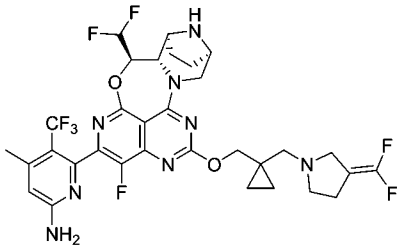
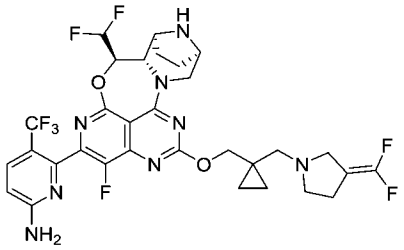
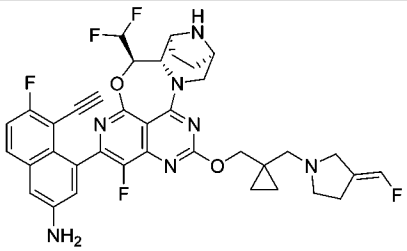
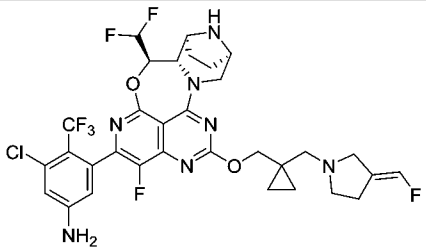
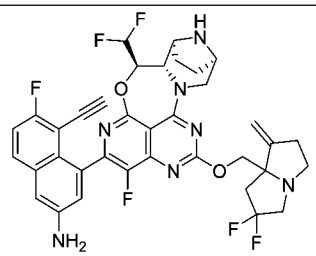
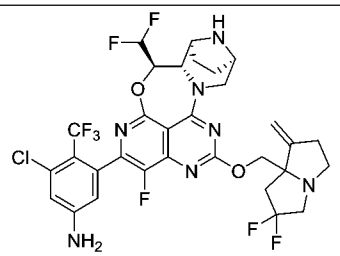
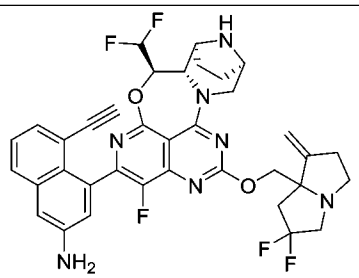
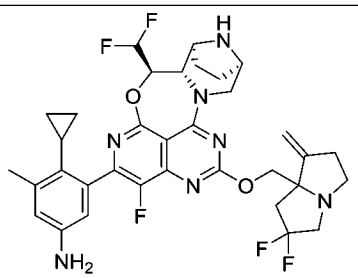
 Z750	670.2	 Z751	660.3
 Z752	622.3	 Z753	635.3
 Z754	663.3	 Z755	649.2
 Z756	682.2	 Z757	672.3
 Z758	636.3	 Z759	654.3
 Z760	664.2	 Z761	686.3

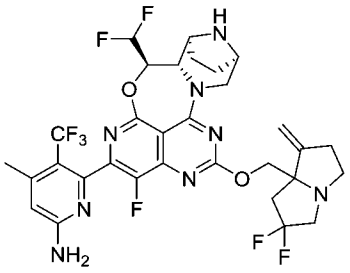
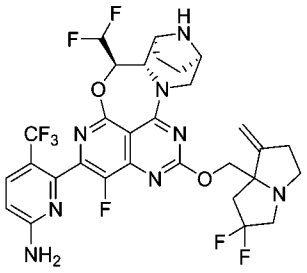
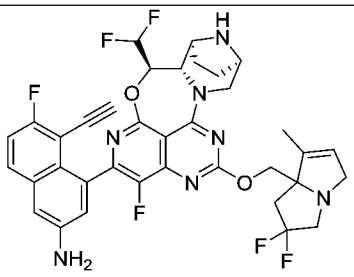
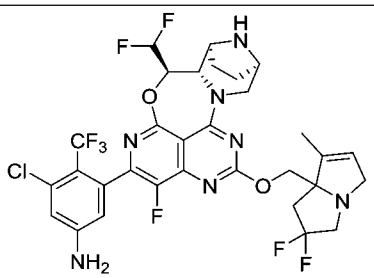
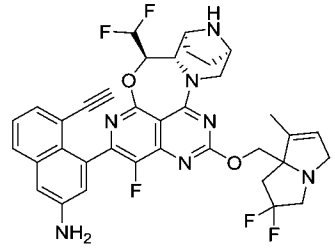
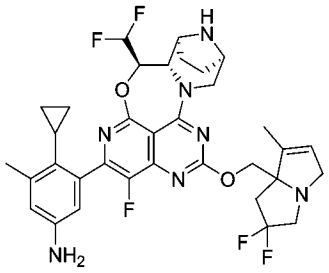
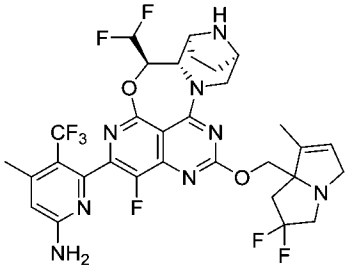
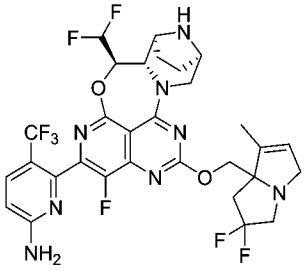
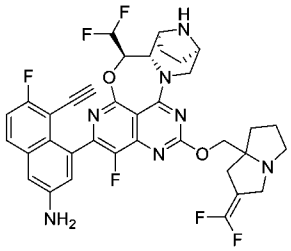
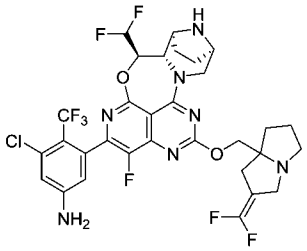
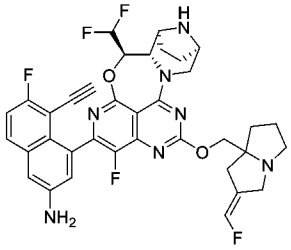
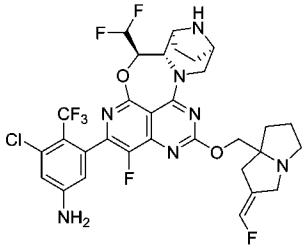
 Z762	696.2	 Z763	648.3
 Z764	677.3	 Z765	663.3
 Z766	668.3	 Z767	678.2
 Z768	672.3	 Z769	682.2
 Z770	634.3	 Z771	663.3
 Z772	649.2	 Z773	649.2

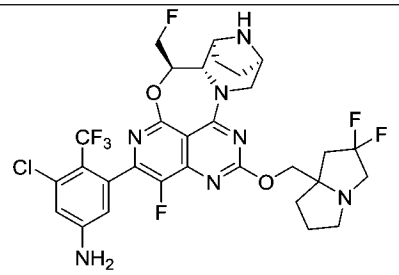
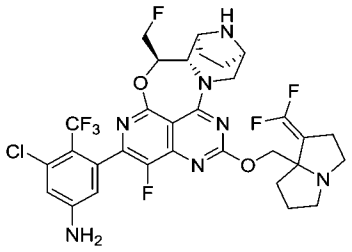
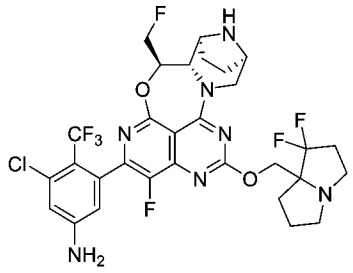
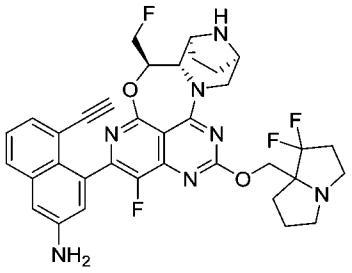
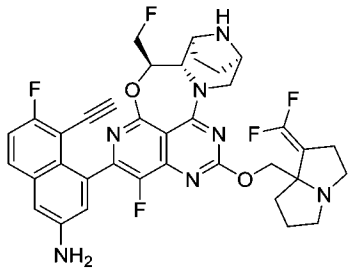
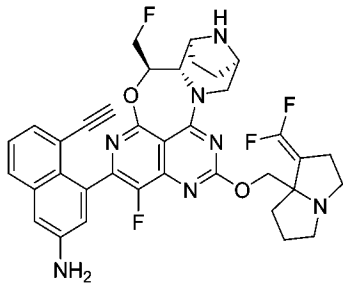
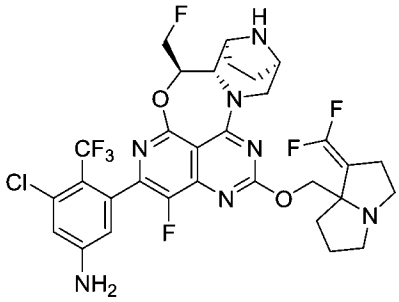
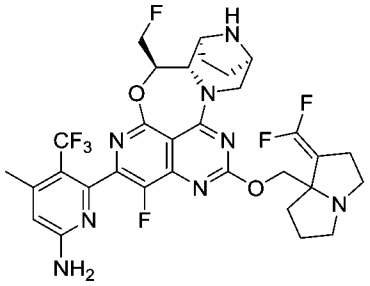
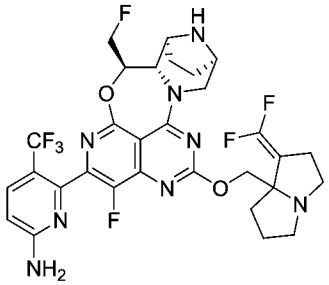
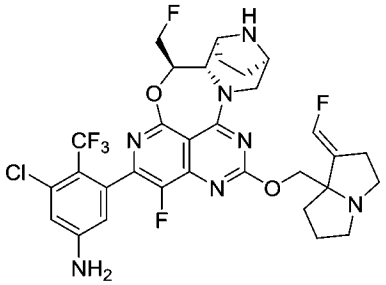
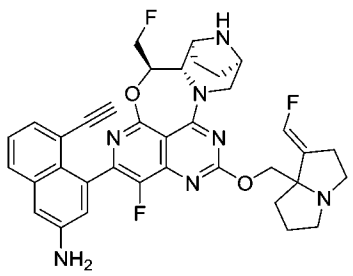
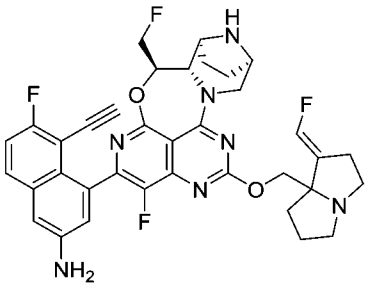
 Z774	663.3	 Z775	634.3
 Z776	672.3	 Z777	640.3
 Z778	635.2	 Z779	649.2
 Z780	620.3	 Z781	658.2
 Z782	682.2	 Z783	634.3
 Z784	672.3	 Z785	682.2

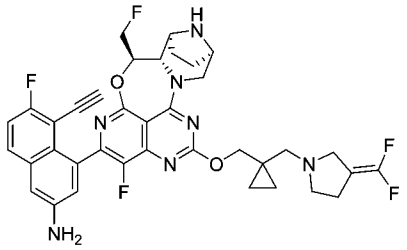
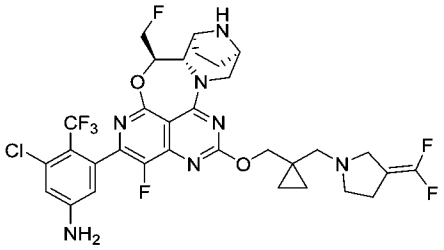
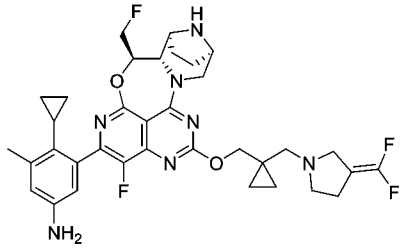
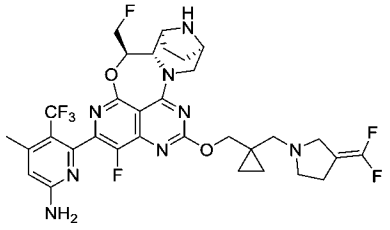
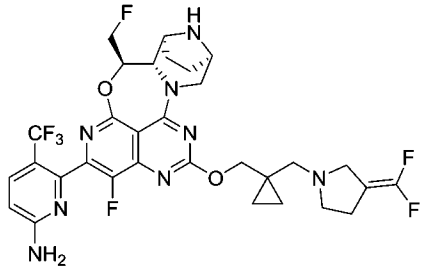
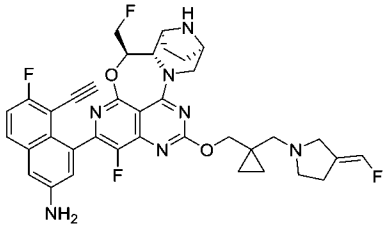
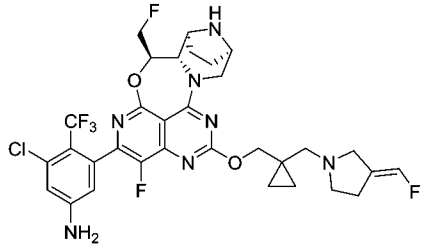
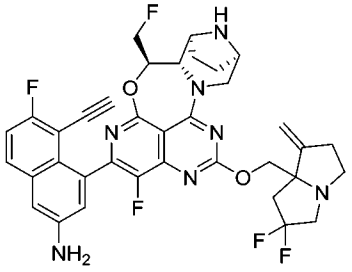
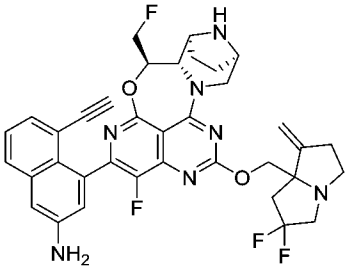
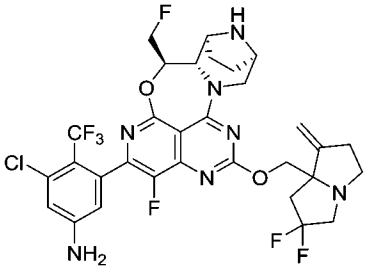
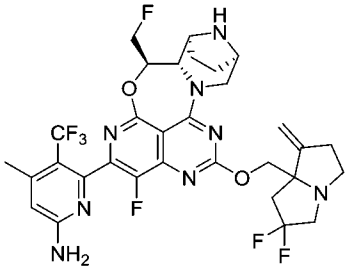
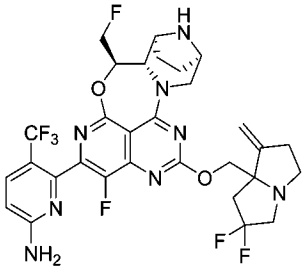
 Z786	634.3	 Z787	663.3
 Z788	649.2	 Z789	664.2
 Z790	654.3	 Z791	685.2
 Z792	706.2	 Z793	678.3
 Z794	687.2	 Z795	673.2
 Z796	696.2	 Z797	706.2

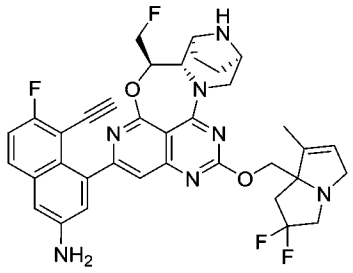
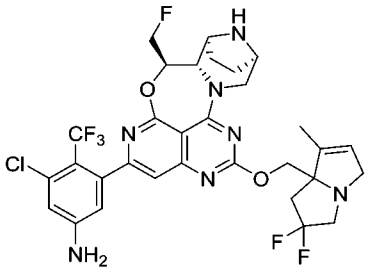
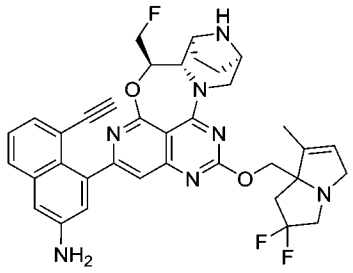
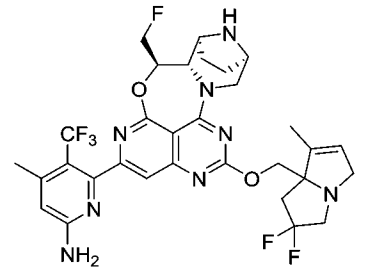
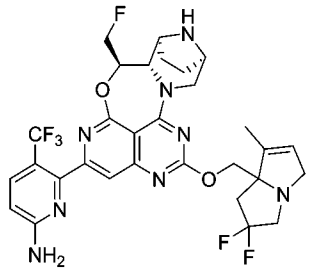
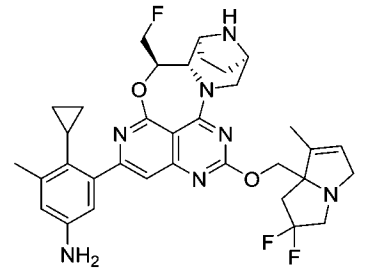
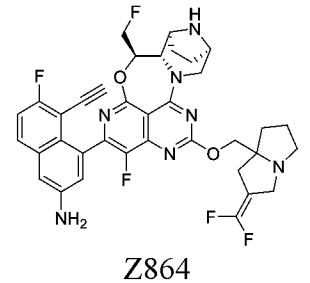
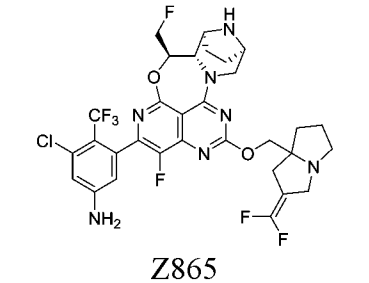
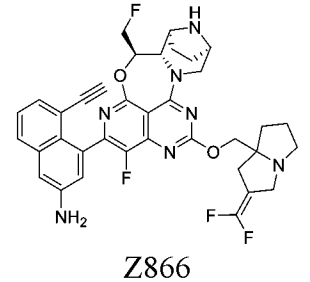
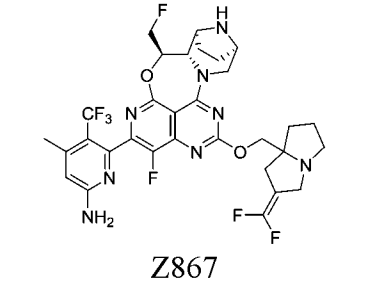
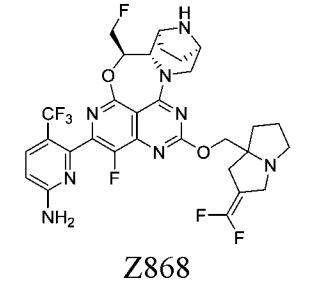
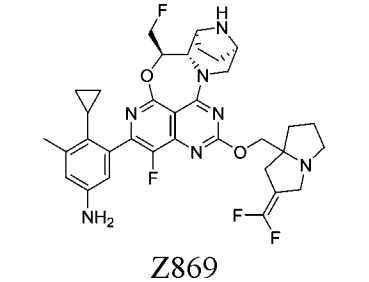
 Z798	687.2	 Z799	658.3
 Z800	678.3	 Z801	696.2
 Z802	718.2	 Z803	690.3
 Z804	699.2	 Z805	670.3
 Z806	708.2	 Z807	672.3
 Z808	690.3	 Z809	700.2

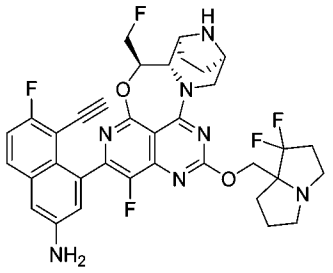
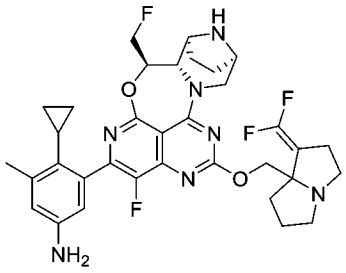
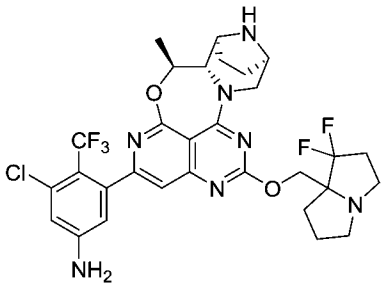
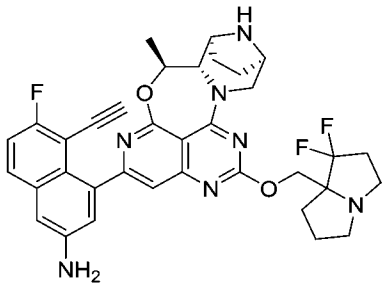
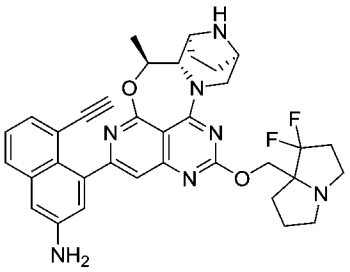
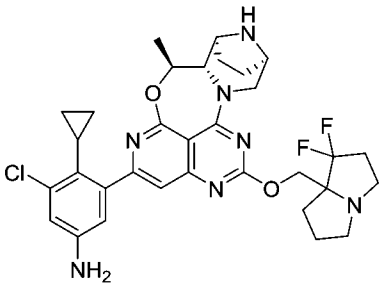
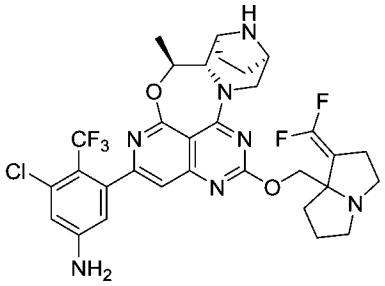
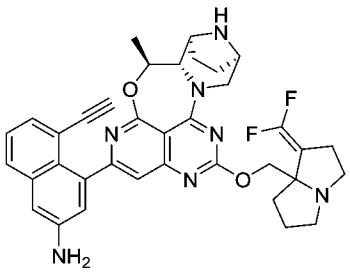
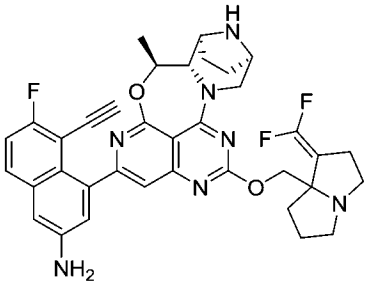
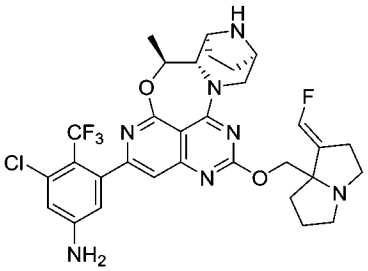
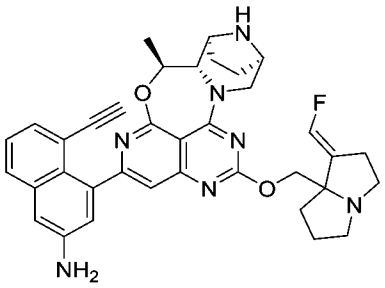
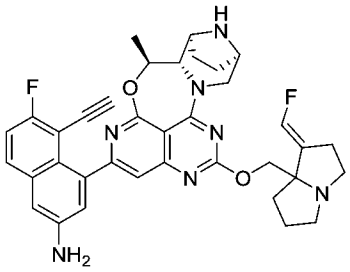
 Z810	721.3	 Z811	732.2
 Z812	704.3	 Z813	684.3
 Z814	713.3	 Z815	699.2
 Z816	704.3	 Z817	714.2
 Z818	708.2	 Z819	718.2
 Z820	690.3	 Z821	670.3

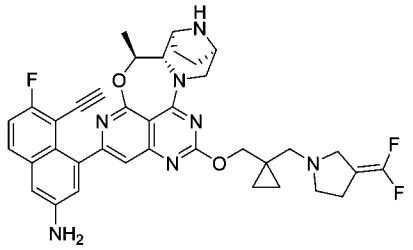
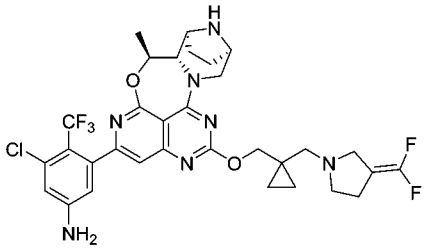
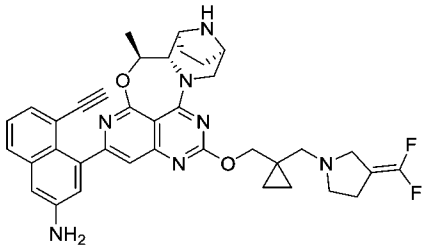
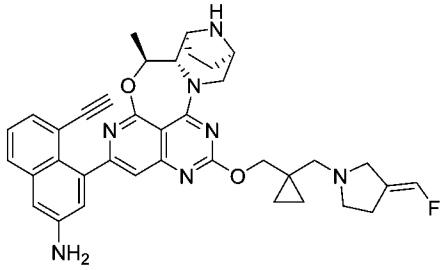
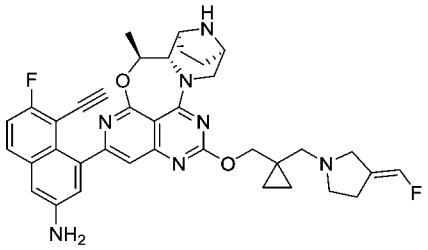
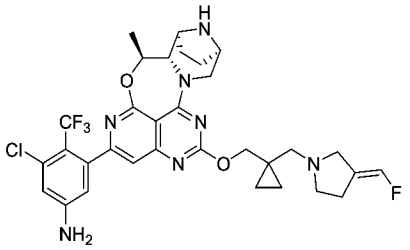
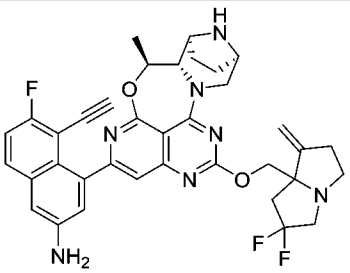
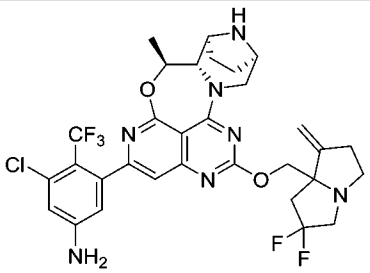
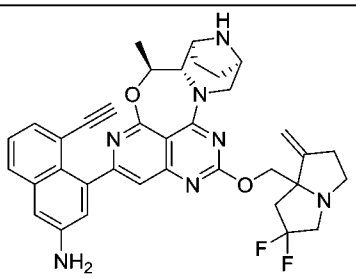
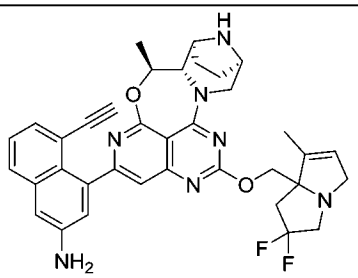
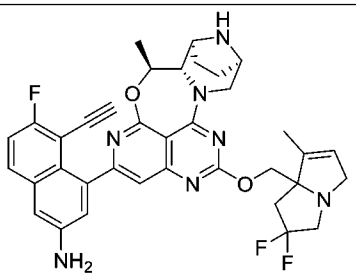
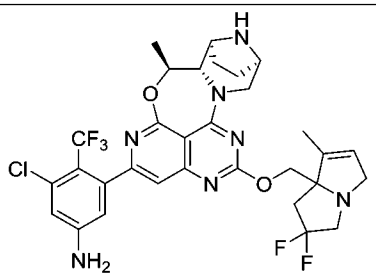
 Z822	699.2	 Z823	685.2
 Z824	708.2	 Z825	718.2
 Z826	690.3	 Z827	670.3
 Z828	699.2	 Z829	685.2
 Z830	708.2	 Z831	718.2
 Z832	690.3	 Z833	700.2

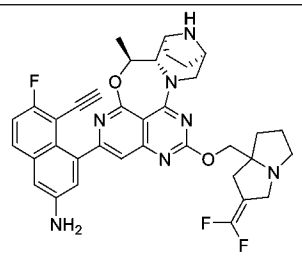
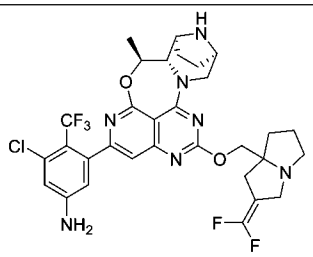
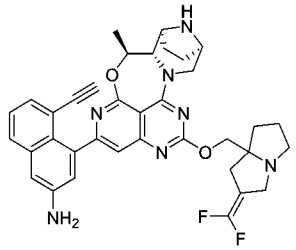
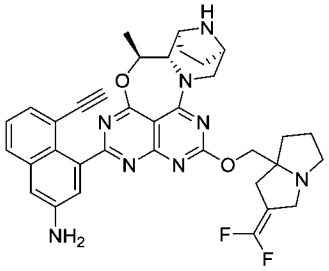
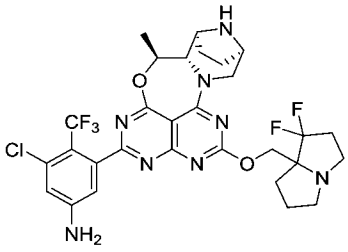
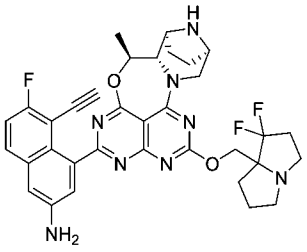
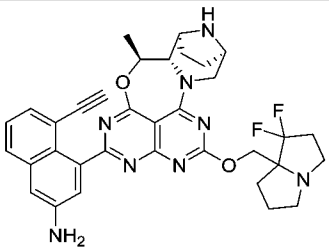
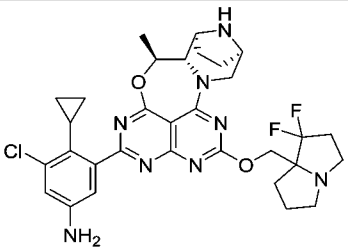
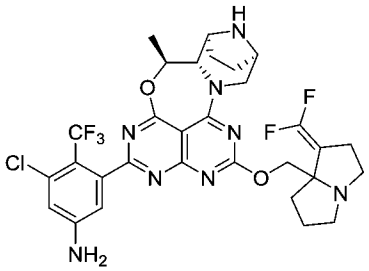
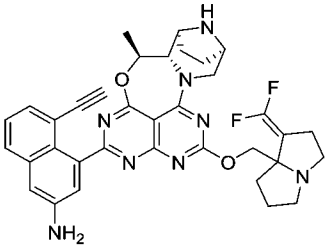
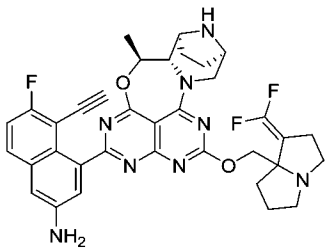
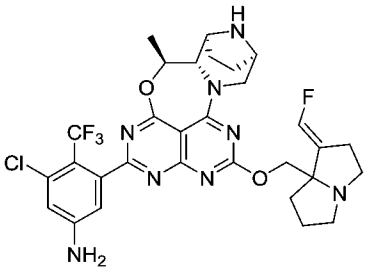
 Z834	688.2	 Z835	700.2
 Z836	688.2	 Z837	660.3
 Z838	690.3	 Z839	672.3
 Z840	700.2	 Z841	681.2
 Z842	667.2	 Z843	682.2
 Z844	654.3	 Z845	672.3

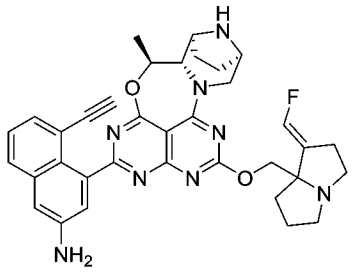
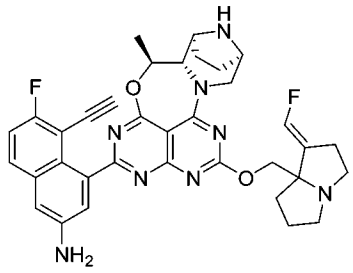
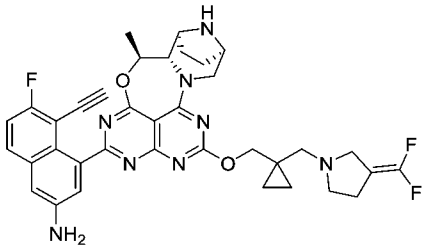
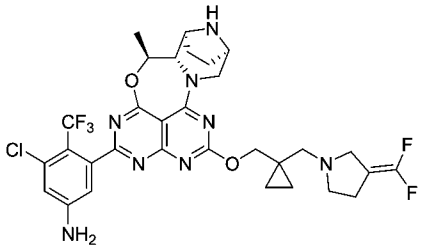
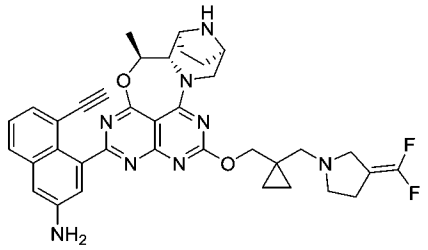
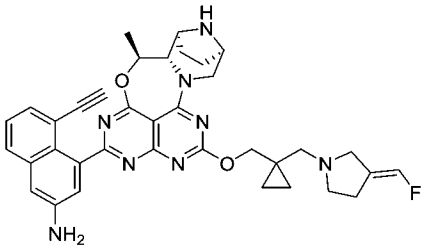
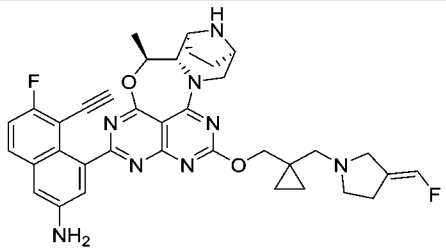
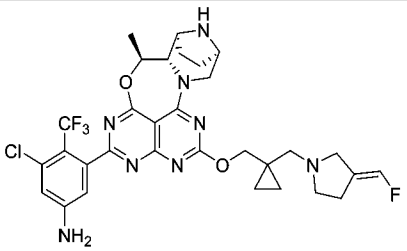
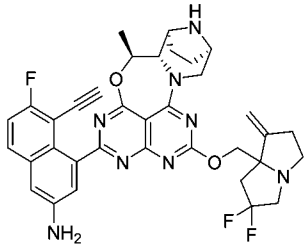
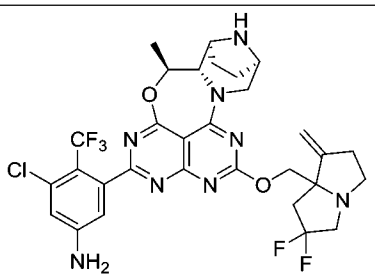
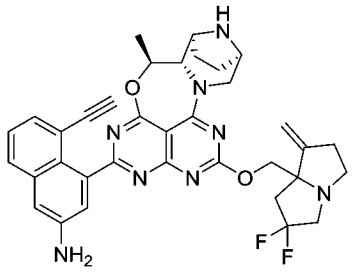
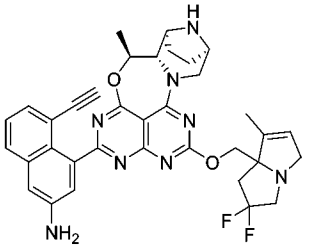
 Z846	704.3	 Z847	714.2
 Z848	666.3	 Z849	695.3
 Z850	681.2	 Z851	686.3
 Z852	696.2	 Z853	690.3
 Z854	672.3	 Z855	700.2
 Z856	681.2	 Z857	667.2

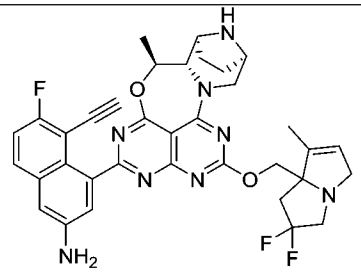
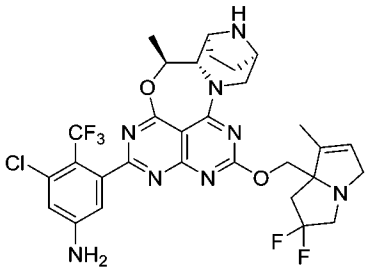
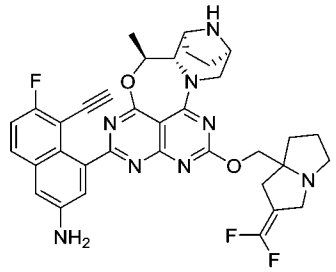
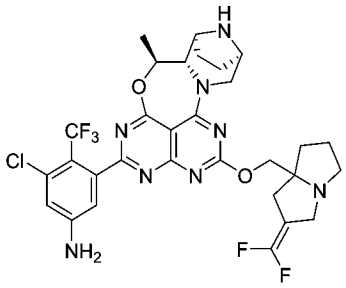
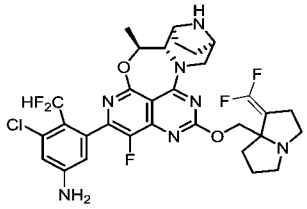
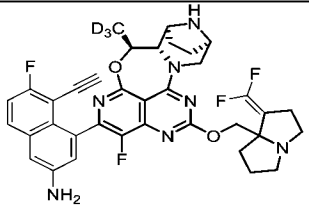
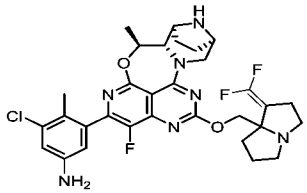
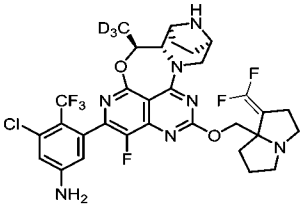
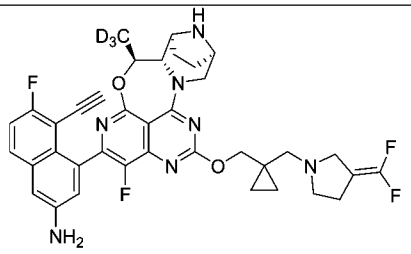
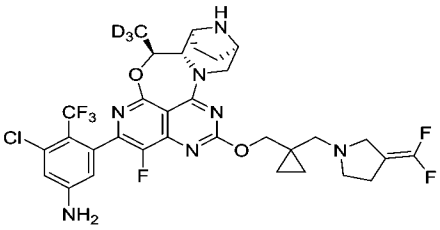
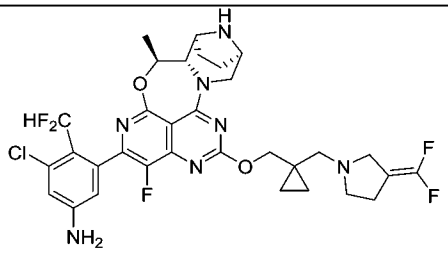
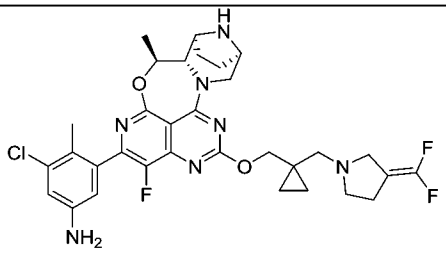
 Z858	672.3	 Z859	682.2
 Z860	654.3	 Z861	663.3
 Z862	649.2	 Z863	634.3
 Z864	690.3	 Z865	700.2
 Z866	672.3	 Z867	681.2
 Z868	667.2	 Z869	652.3

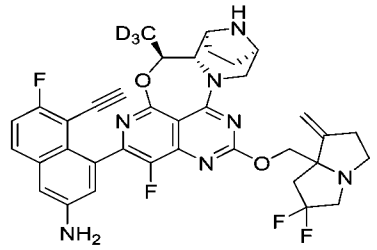
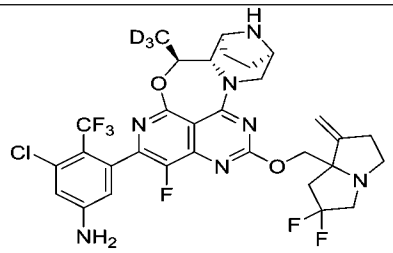
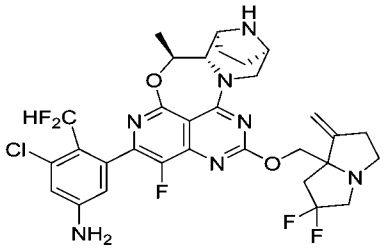
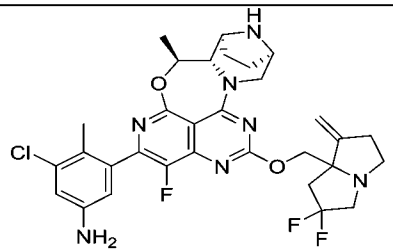
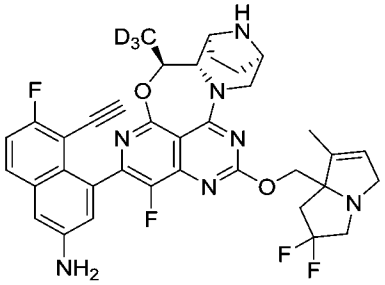
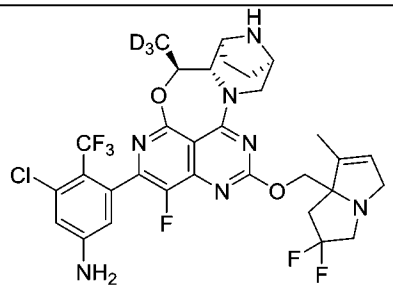
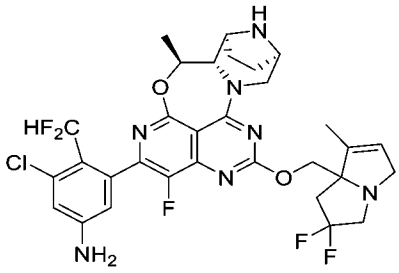
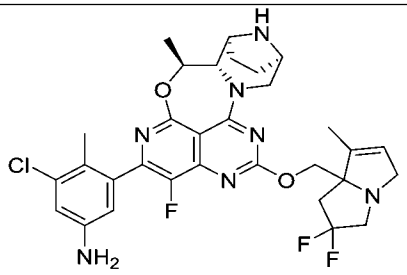
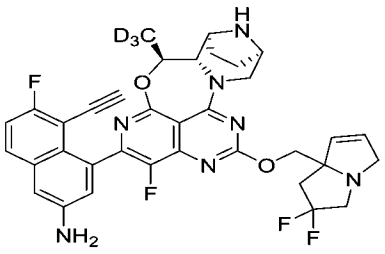
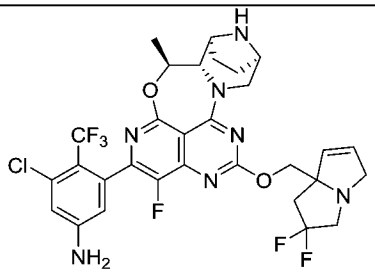
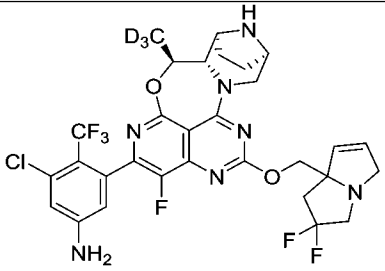
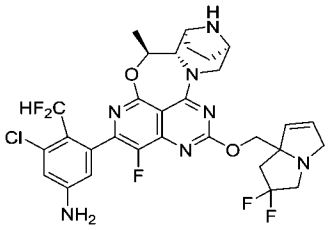
 Z870	678.3	 Z871	652.3
 Z872	652.2	 Z873	642.3
 Z874	624.3	 Z875	624.3
 Z876	664.2	 Z877	636.3
 Z878	654.3	 Z879	646.2
 Z880	618.3	 Z881	636.3

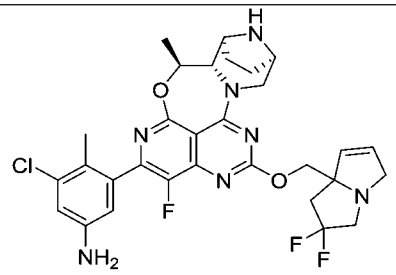
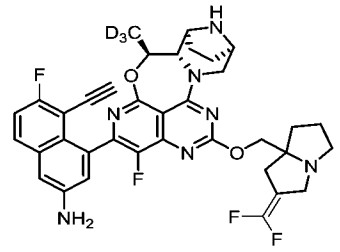
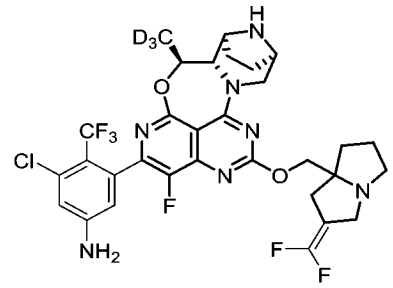
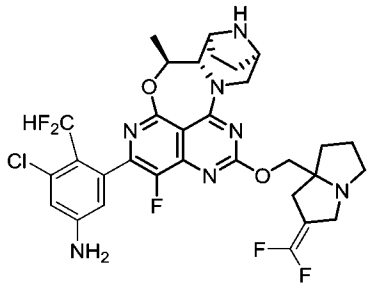
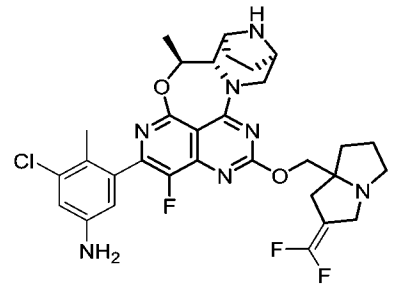
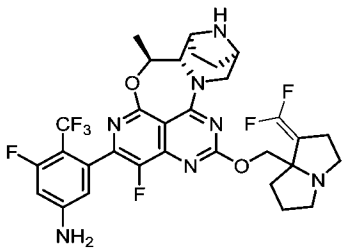
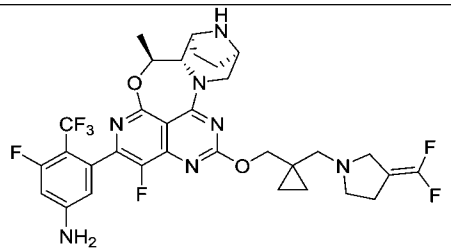
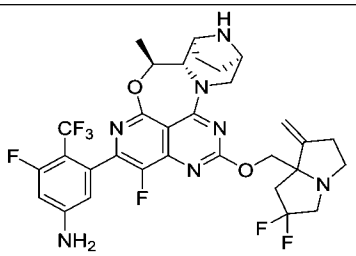
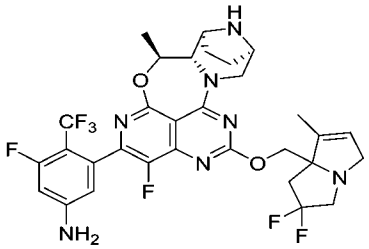
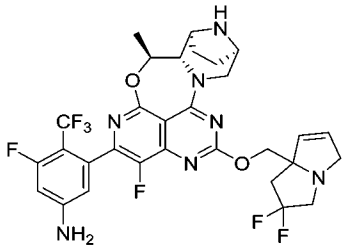
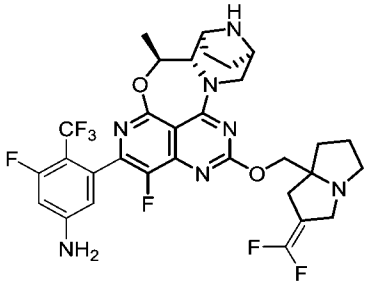
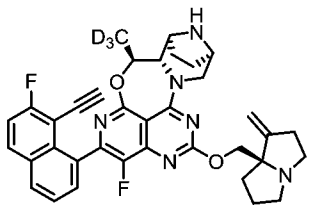
 Z882	668.3	 Z883	678.2
 Z884	650.3	 Z885	632.3
 Z886	650.3	 Z887	660.2
 Z888	672.3	 Z889	682.2
 Z890	636.3	 Z891	636.3
 Z892	654.3	 Z893	664.2

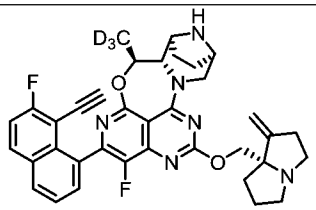
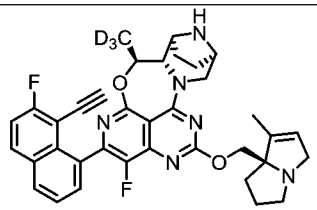
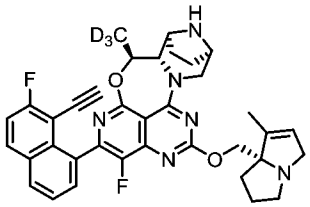
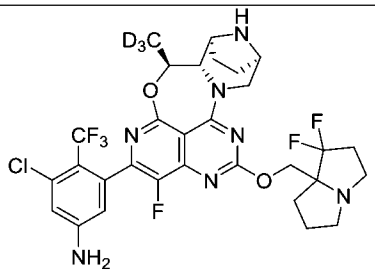
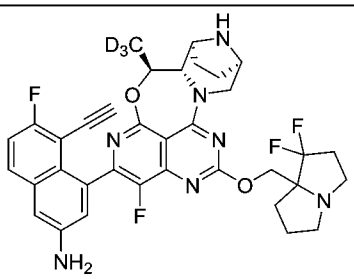
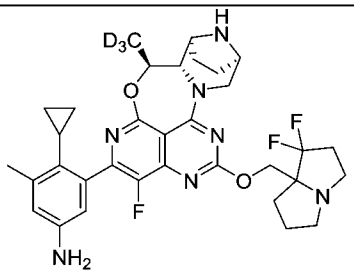
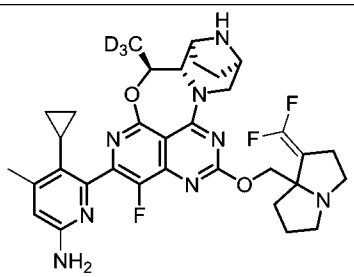
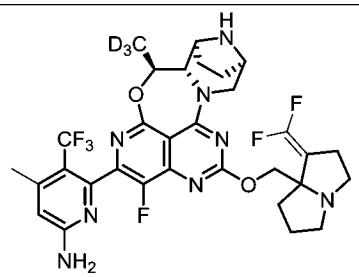
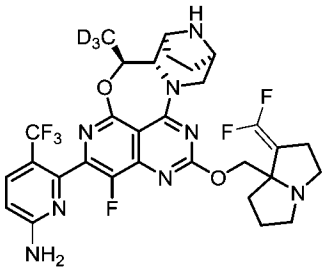
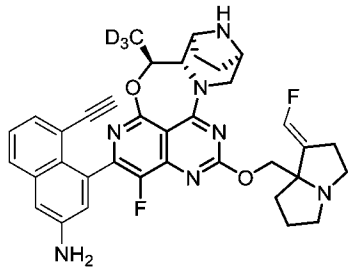
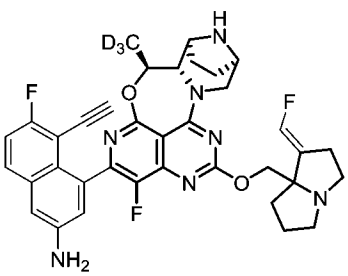
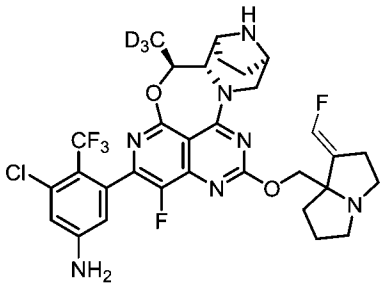
 Z894	654.3	 Z895	664.2
 Z896	636.3	 Z897	637.3
 Z898	653.2	 Z899	643.3
 Z900	625.3	 Z901	625.3
 Z902	665.2	 Z903	637.3
 Z904	655.3	 Z905	647.2

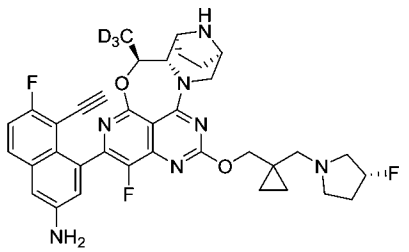
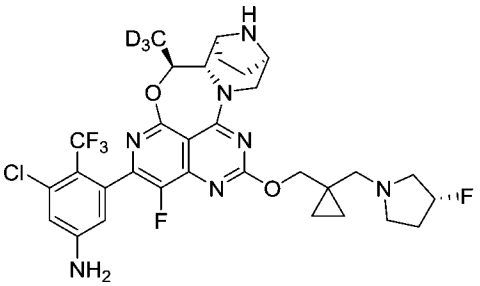
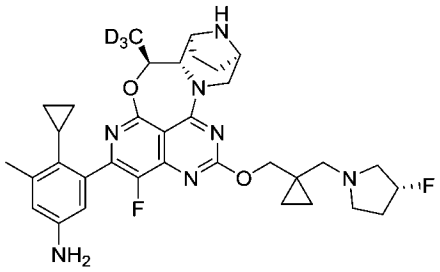
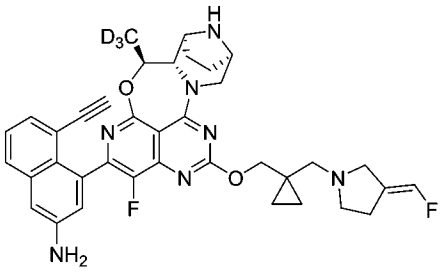
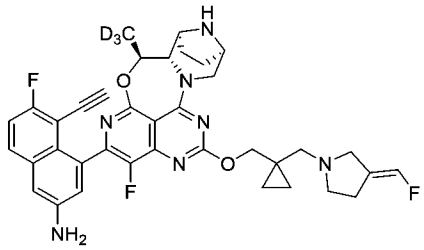
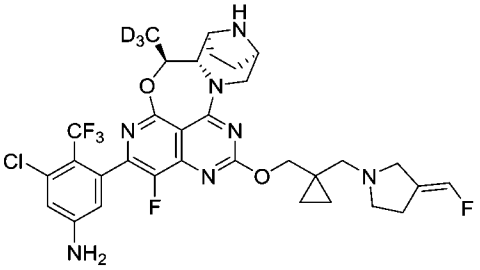
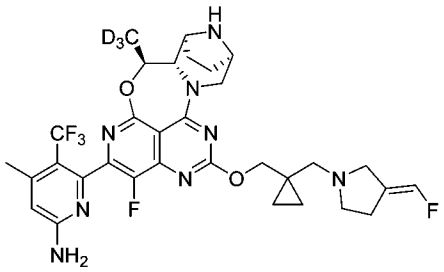
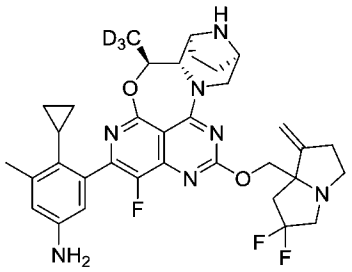
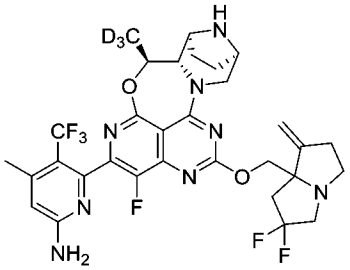
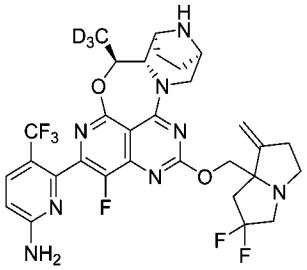
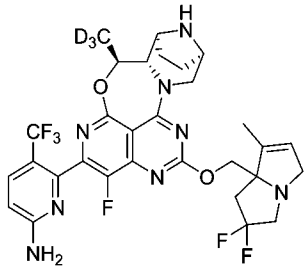
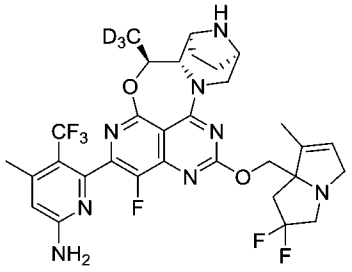
 Z906	619.3	 Z907	637.3
 Z908	669.3	 Z909	679.2
 Z910	651.3	 Z911	633.3
 Z912	651.3	 Z913	661.2
 Z914	655.3	 Z915	665.2
 Z916	637.3	 Z917	637.3

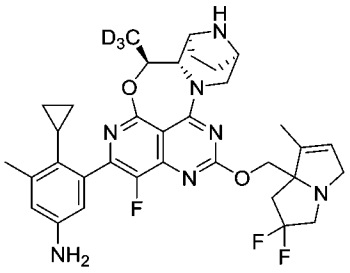
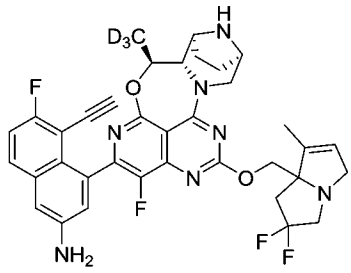
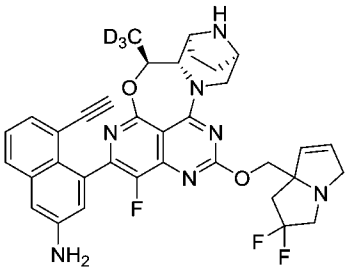
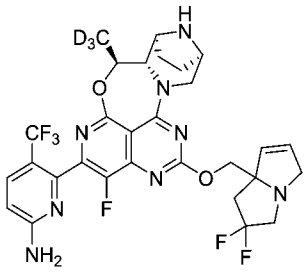
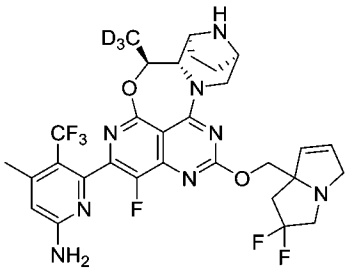
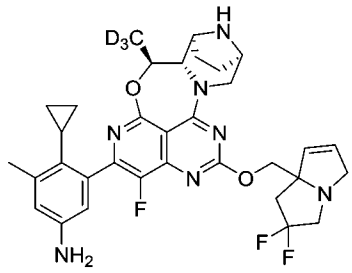
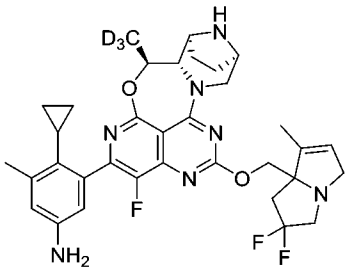
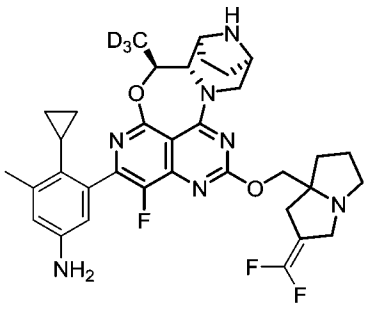
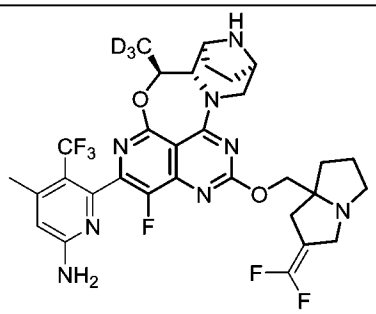
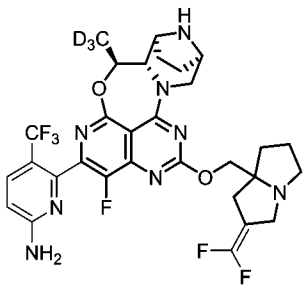
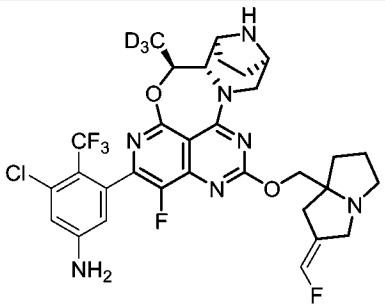
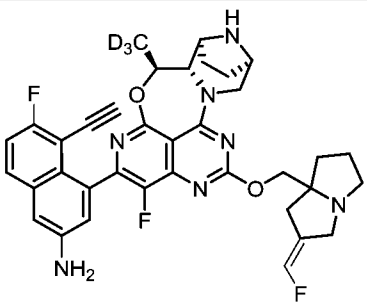
 Z918	655.3	 Z919	665.2
 Z920	655.3	 Z921	665.2
 Z922	664.2	 Z923	675.3
 Z924	628.2	 Z925	685.2
 Z926-1	689.3	 Z926-2	699.2
 Z927	678.2	 Z928	642.2

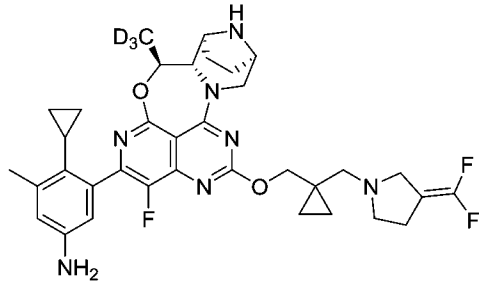
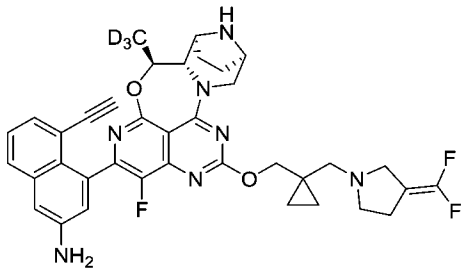
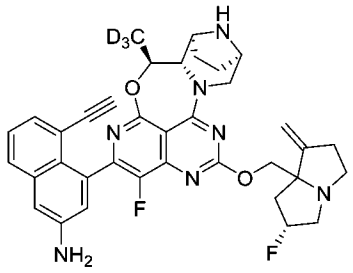
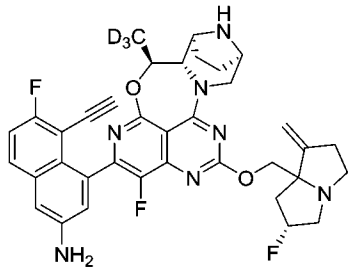
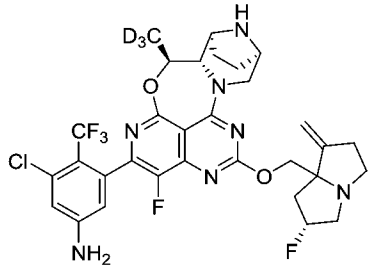
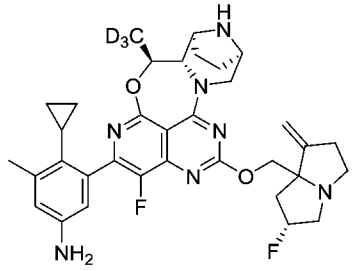
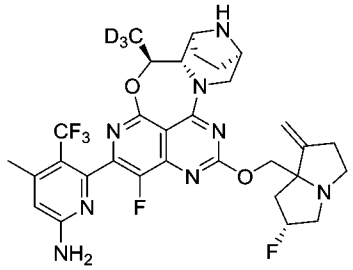
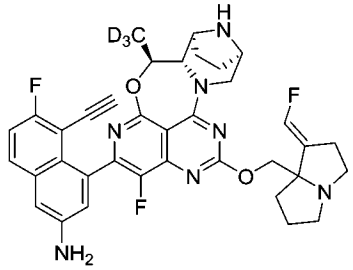
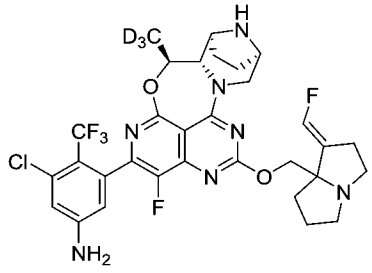
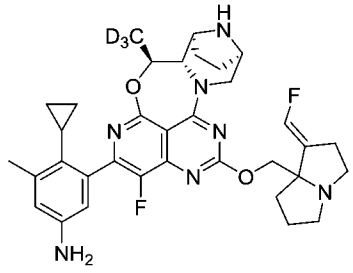
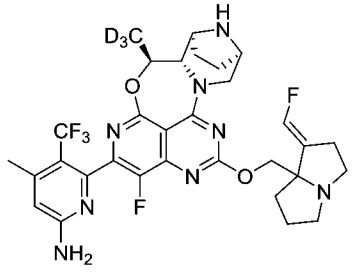
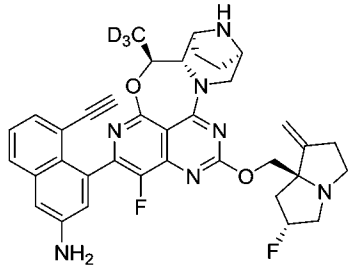
 Z929	675.3	 Z930	685.2
 Z931	664.2	 Z932	628.2
 Z933	675.3	 Z934	685.2
 Z935	664.2	 Z936	628.2
 Z937	661.3	 Z938	668.2
 Z939	671.2	 Z940	650.2

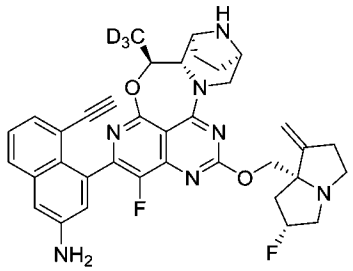
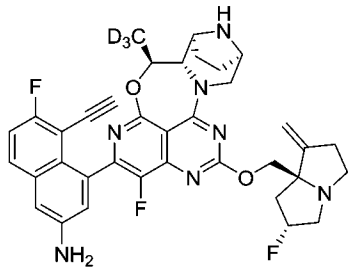
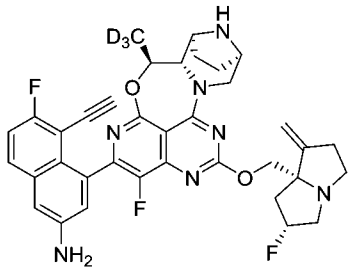
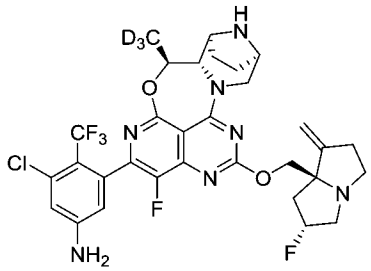
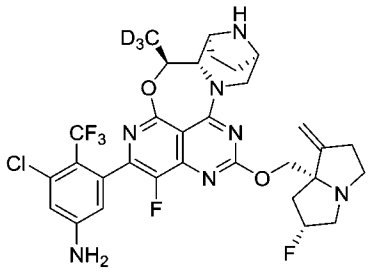
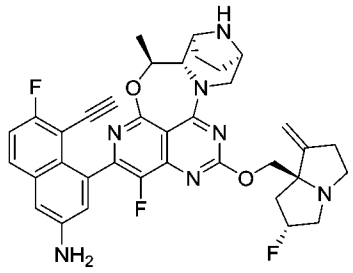
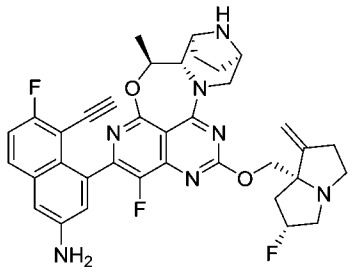
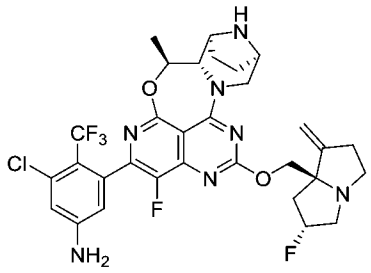
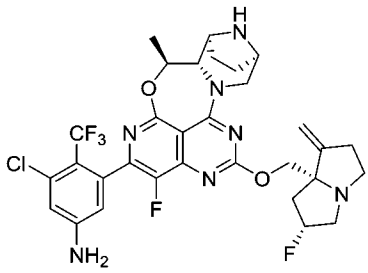
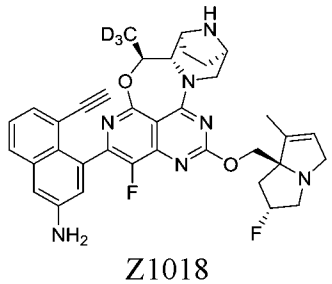
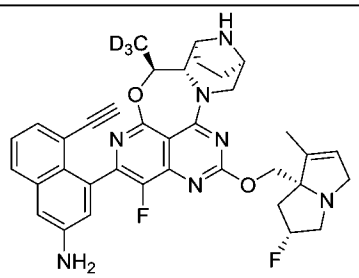
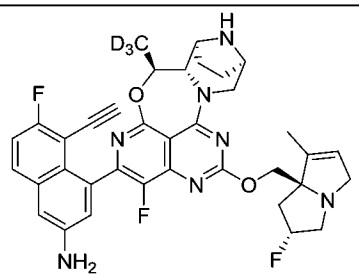
 Z941	614.2	 Z942	675.3
 Z943	685.2	 Z944	664.2
 Z945	628.2	 Z946	666.2
 Z947	680.3	 Z948	666.2
 Z949	666.2	 Z950	652.2
 Z951	666.2	 Z952	624.3

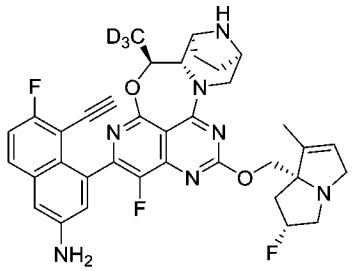
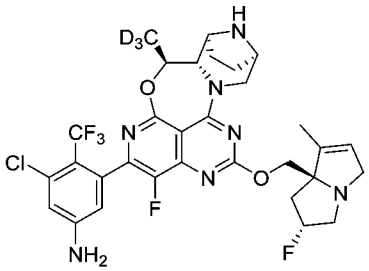
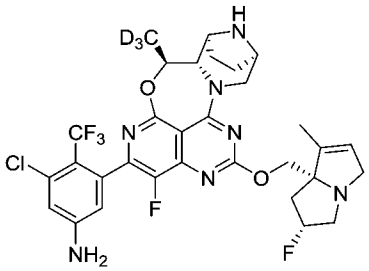
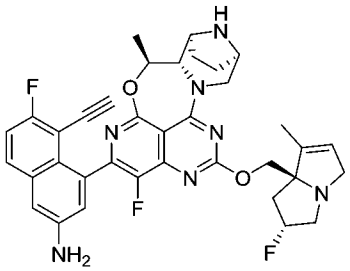
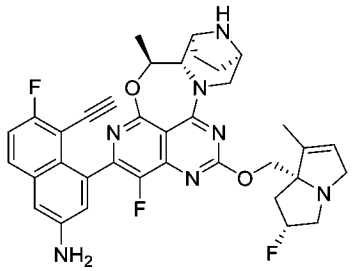
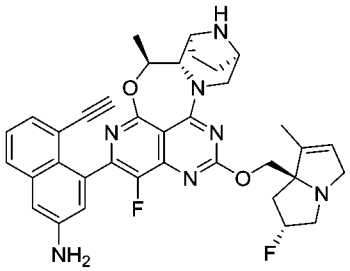
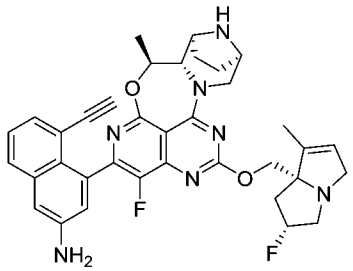
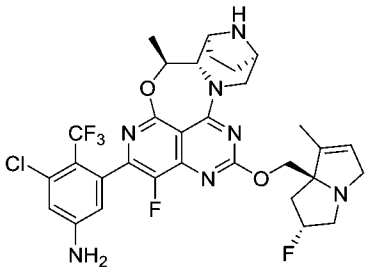
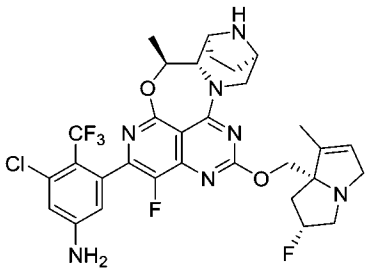
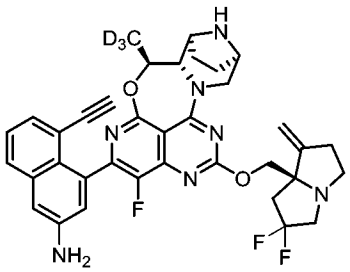
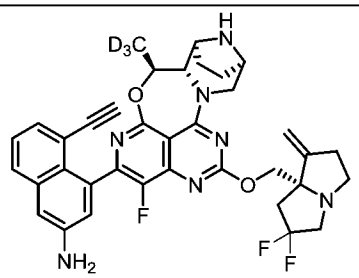
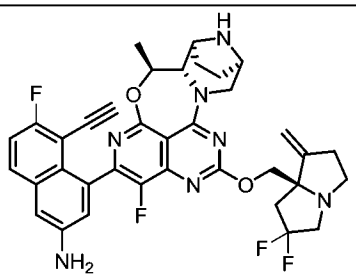
 Z953	624.3	 Z954	624.3
 Z955	624.3	 Z965	673.2
 Z966	663.3	 Z967	625.3
 Z967-1	638.3	 Z968	666.3
 Z969	652.2	 Z970	639.3
 Z971	657.3	 Z972	667.2

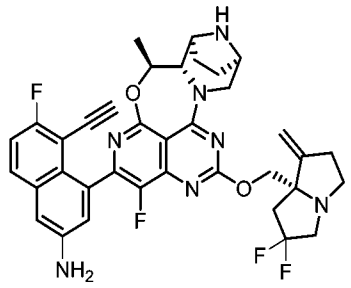
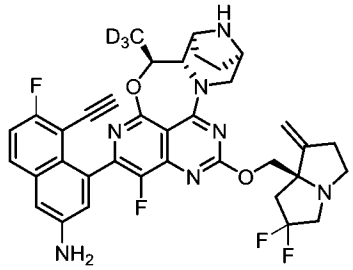
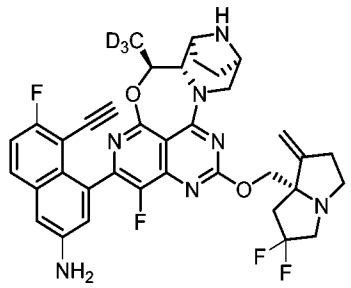
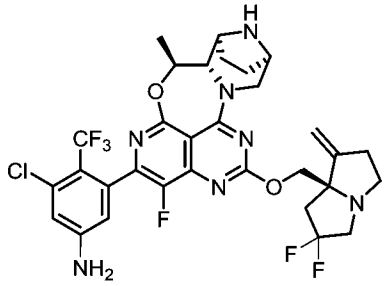
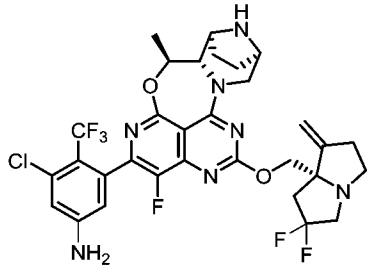
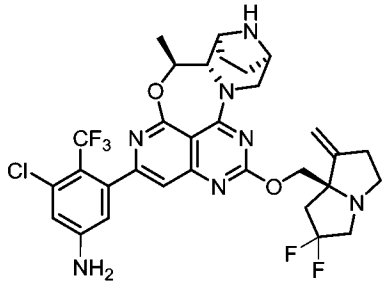
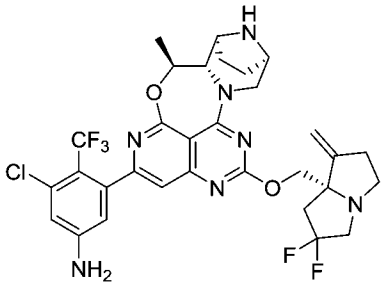
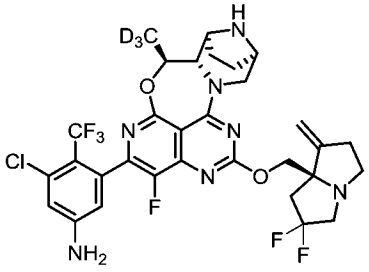
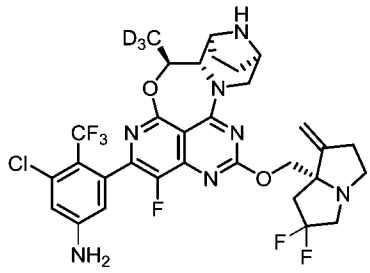
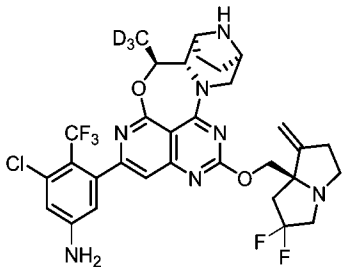
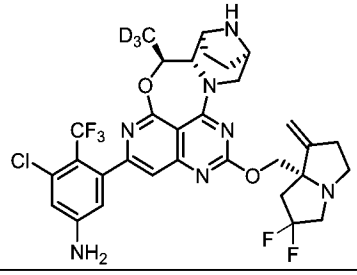
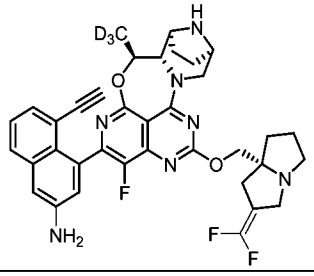
 Z973	659.3	 Z974	669.2
 Z975	621.3	 Z976	653.3
 Z977	671.3	 Z978	681.2
 Z979	662.3	 Z980	637.3
 Z981	666.3	 Z982	652.2
 Z983	652.2	 Z984	666.3

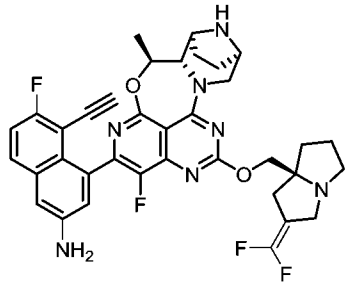
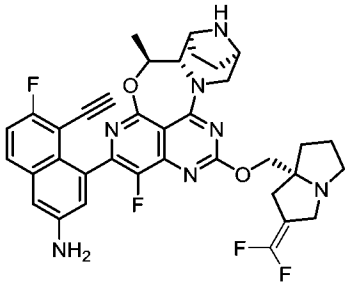
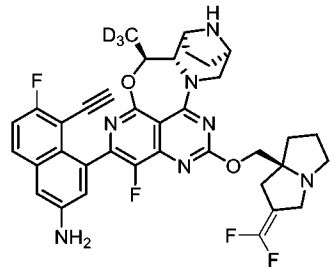
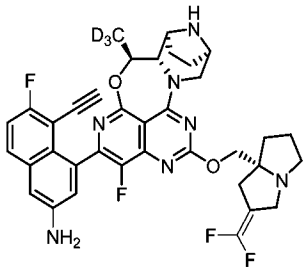
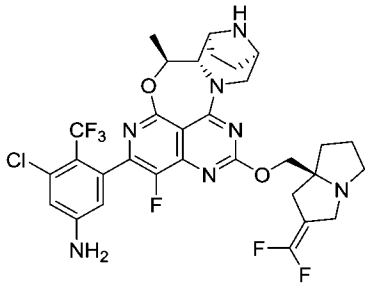
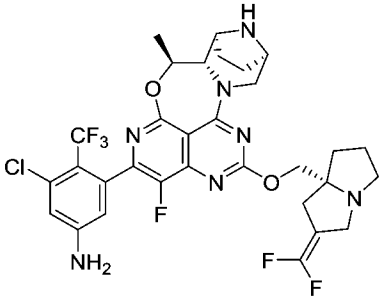
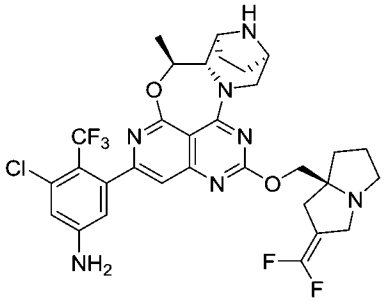
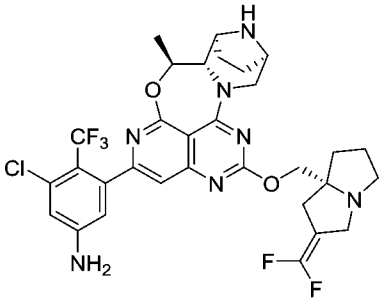
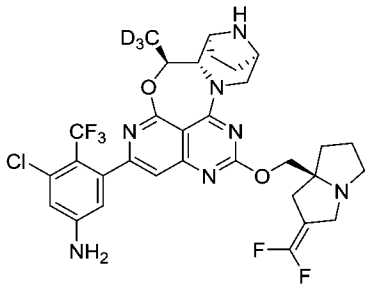
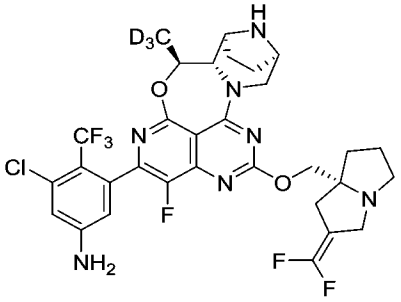
 Z985	637.3	 Z986	675.3
 Z987	643.3	 Z988	638.2
 Z989	652.2	 Z990	623.3
 Z991	637.3	 Z992	637.3
 Z993	666.3	 Z994	652.2
	667.2		657.3

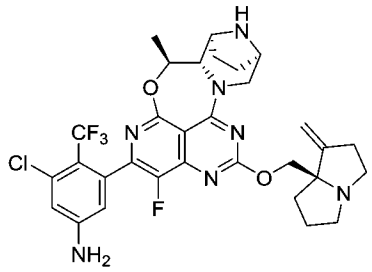
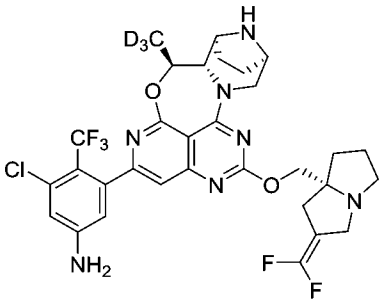
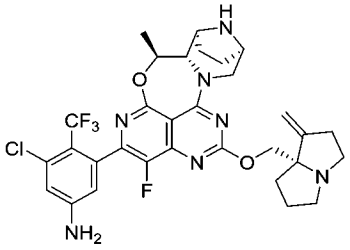
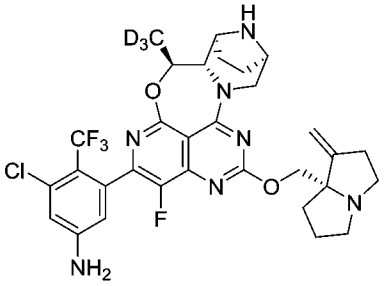
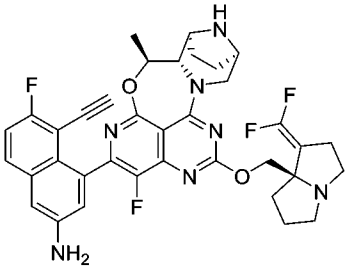
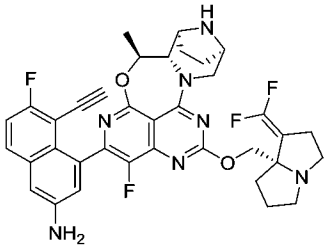
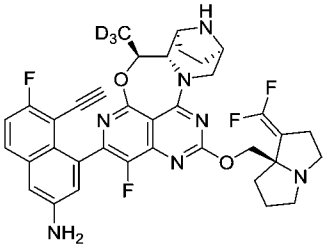
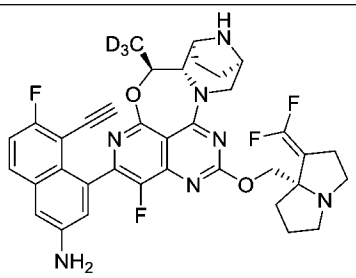
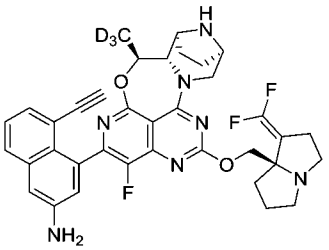
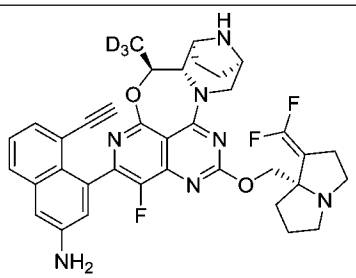
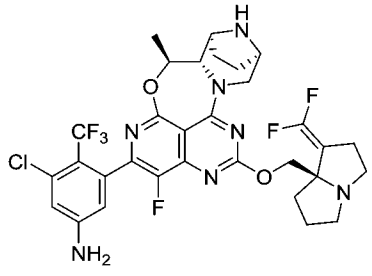
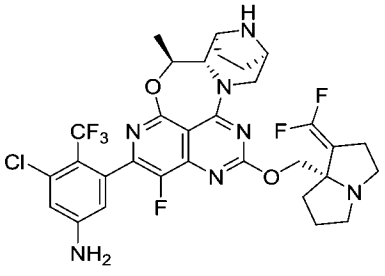
Z995		Z996	
 Z997	651.3	 Z998	671.3
 Z999	639.3	 Z1000	657.3
 Z1001	667.2	 Z1002	619.3
 Z1003	648.3	 Z1004	657.3
 Z1005	667.2	 Z1006	619.3
 Z1007	648.3	 Z1008	639.3

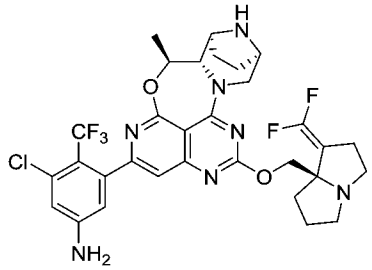
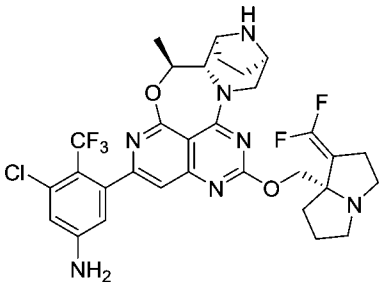
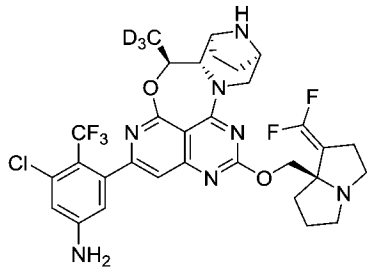
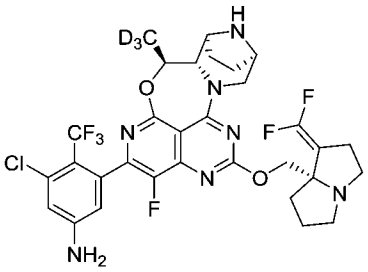
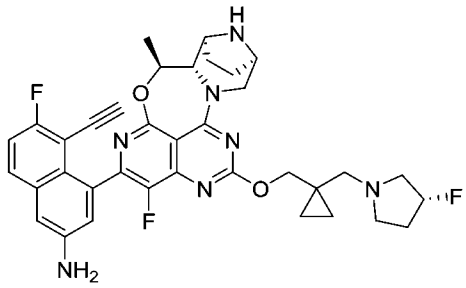
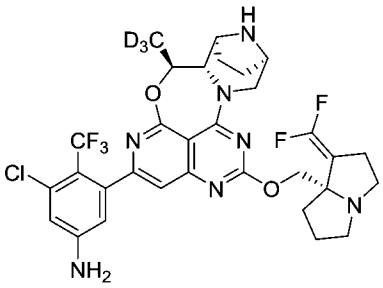
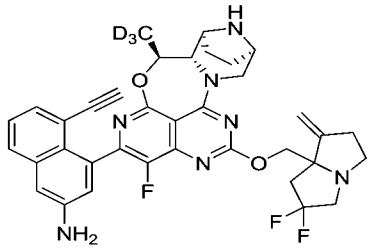
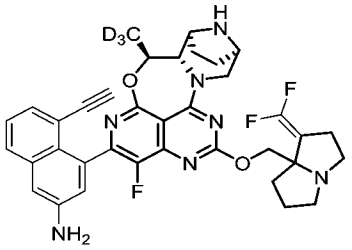
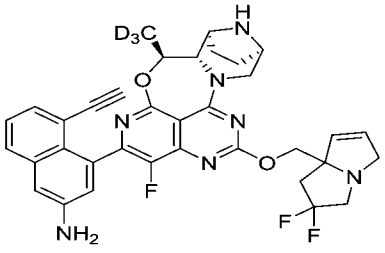
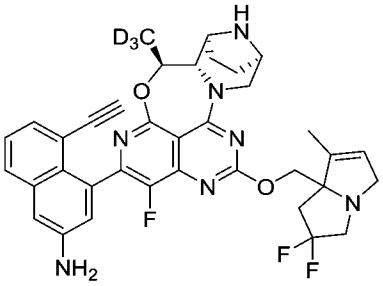
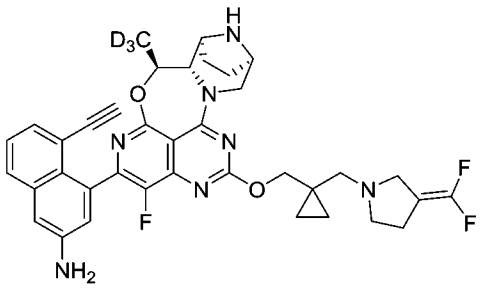
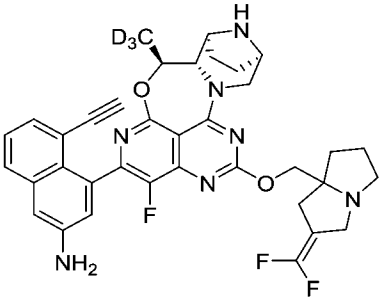
 Z1009	639.3	 Z1010	657.3
 Z1011	657.3	 Z1012	667.2
 Z1013	667.2	 Z1014	654.3
 Z1015	654.3	 Z1016	664.2
 Z1017	664.2	 Z1018	639.3
 Z1019	639.3	 Z1020	657.3

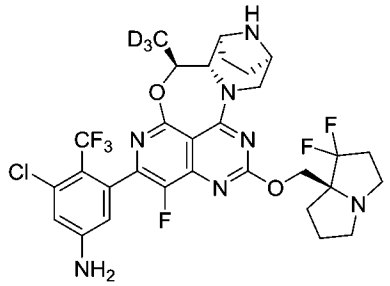
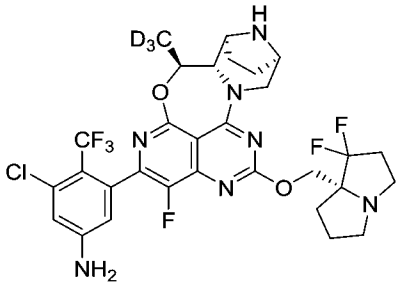
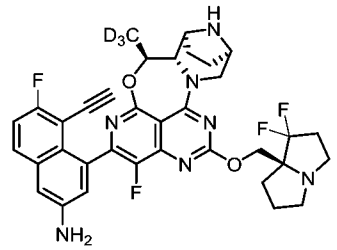
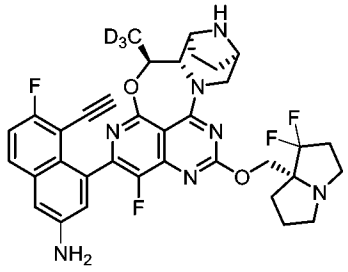
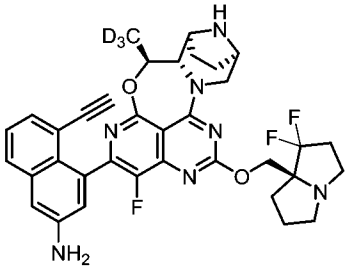
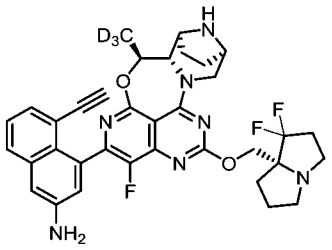
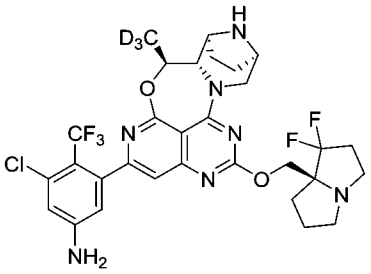
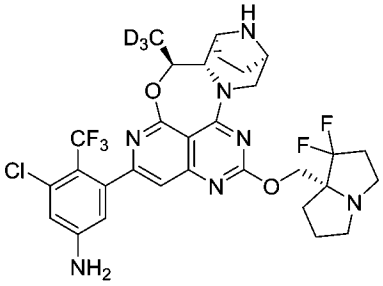
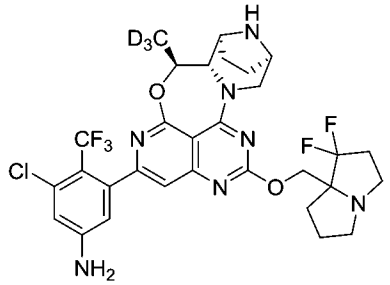
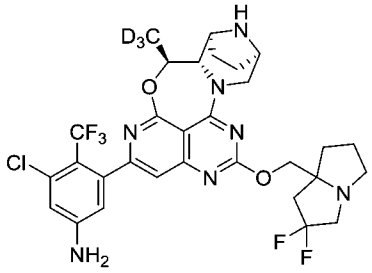
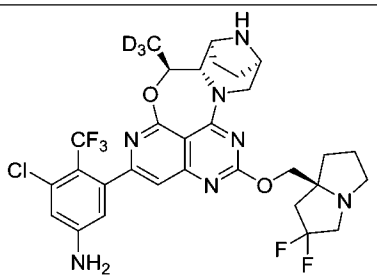
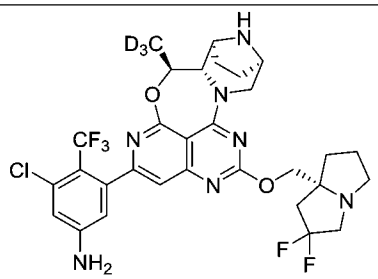
 Z1021	657.3	 Z1022	667.2
 Z1023	667.2	 Z1024	654.3
 Z1025	654.3	 Z1026	639.3
 Z1027	639.3	 Z1028	664.2
 Z1029	664.2	 Z1030	657.3
 Z1031	657.3	 Z1032	672.3

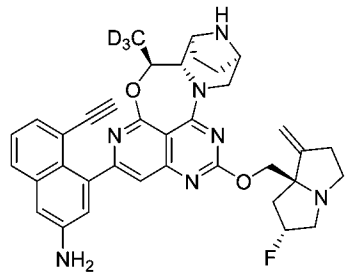
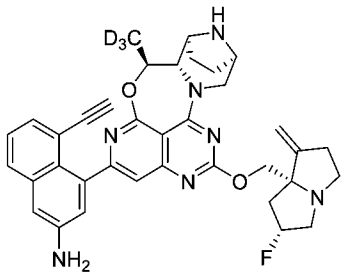
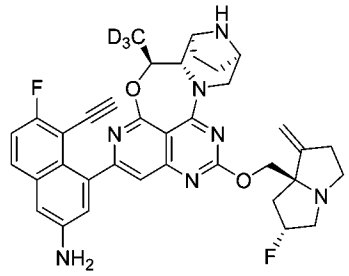
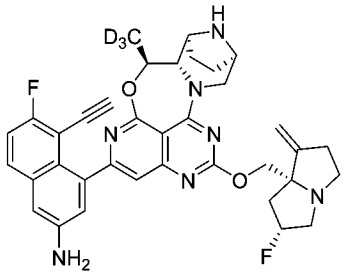
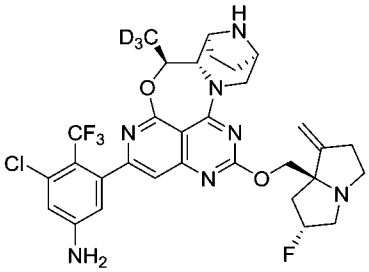
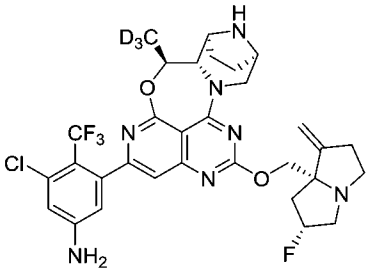
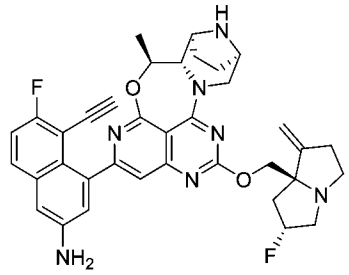
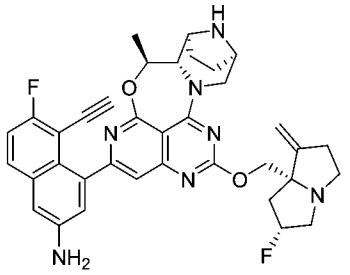
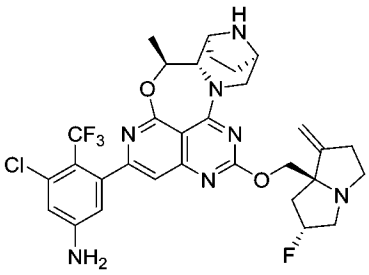
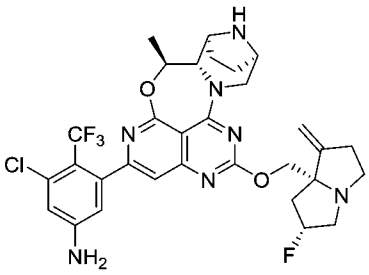
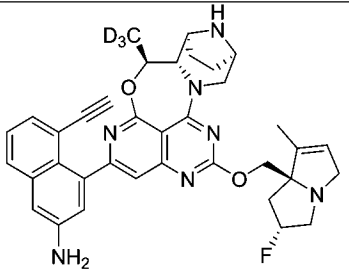
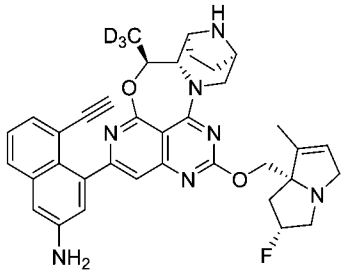
 Z1033	672.3	 Z1034	675.3
 Z1035	675.3	 Z1036	682.2
 Z1037	682.2	 Z1038	664.2
 Z1039	664.2	 Z1040	685.2
 Z1041	685.2	 Z1042	667.2
	667.2		657.3

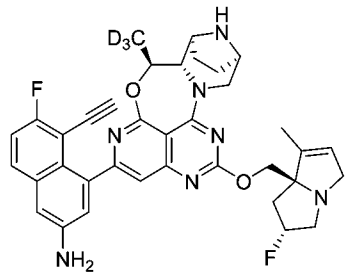
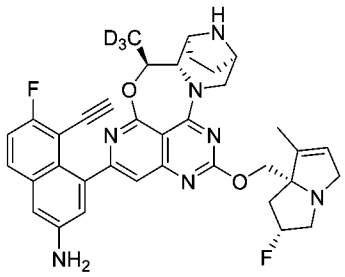
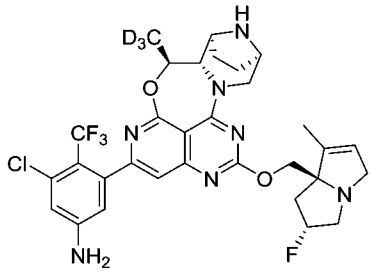
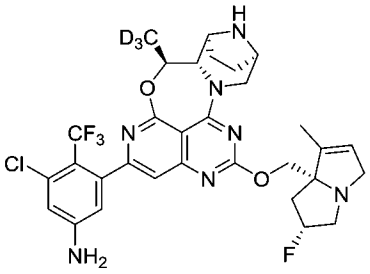
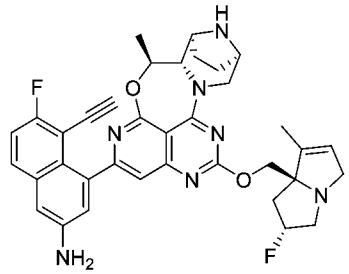
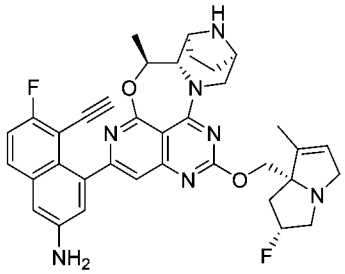
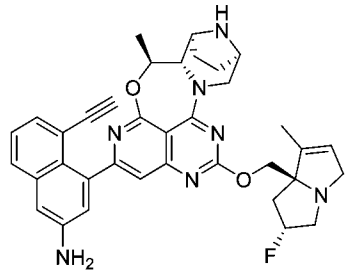
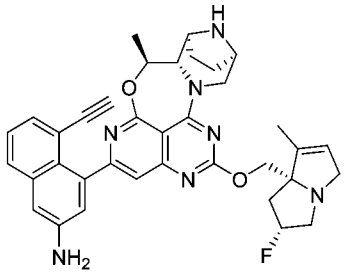
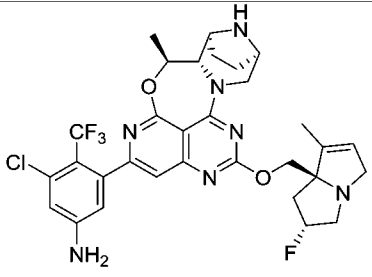
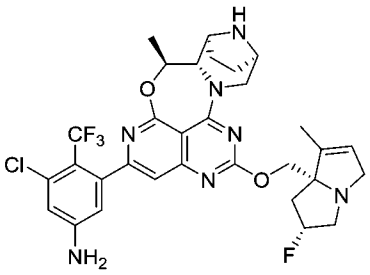
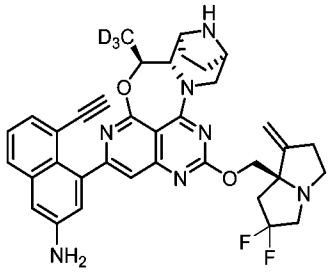
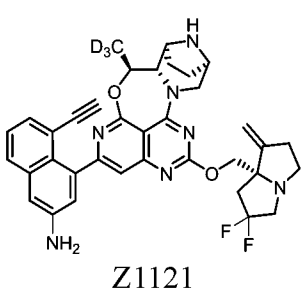
Z1043		Z1045	
 Z1046	672.3	 Z1047	672.3
 Z1048	675.3	 Z1049	675.3
 Z1050	682.2	 Z1051	682.2
 Z1052	664.2	 Z1053	664.2
 Z1056	667.2	 Z1055	685.2

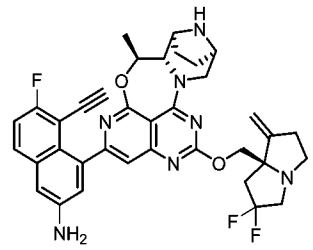
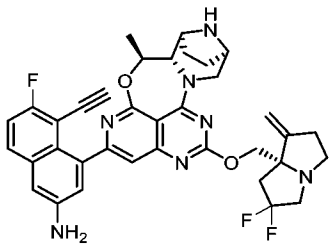
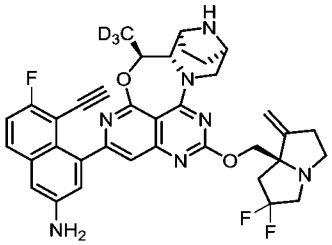
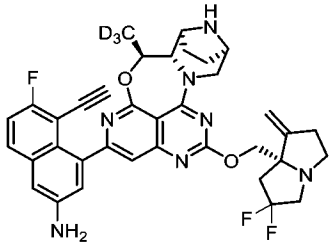
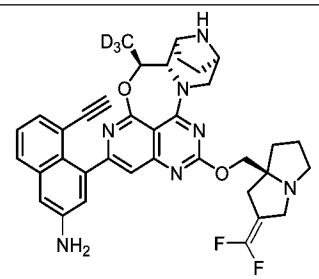
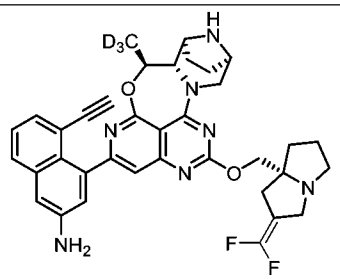
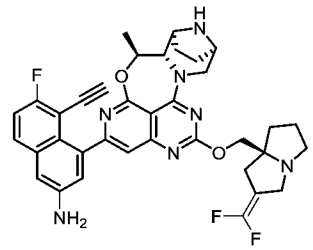
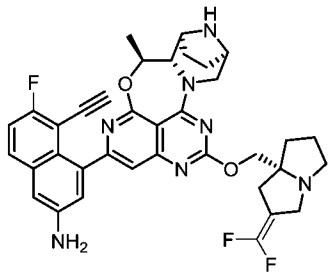
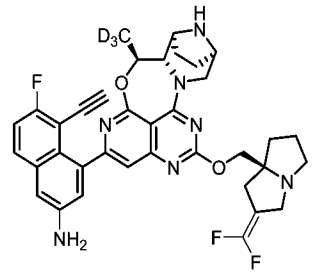
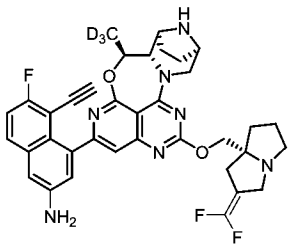
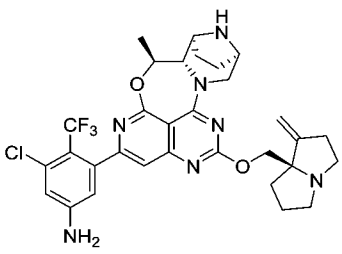
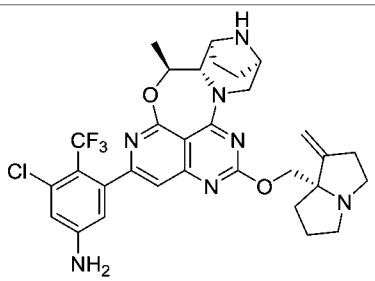
 Z1058	646.2	 Z1057	667.2
 Z1059	646.2	 Z1061	649.2
 Z1062	672.3	 Z1063	672.3
 Z1064	675.3	 Z1065	675.3
 Z1066	675.3	 Z1067	675.3
 Z1068	682.2	 Z1069	682.2

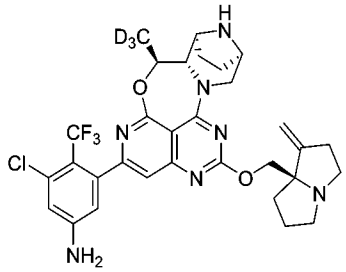
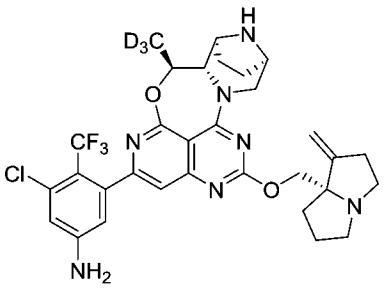
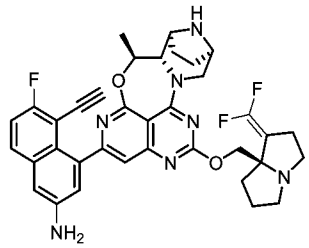
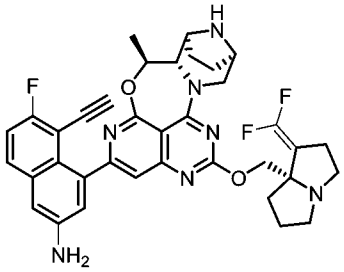
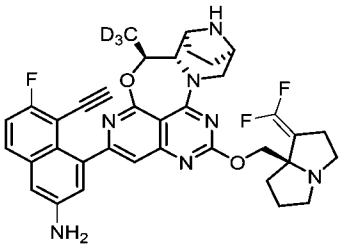
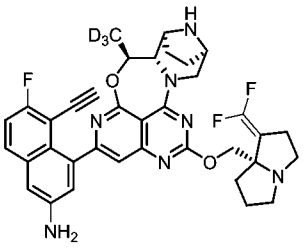
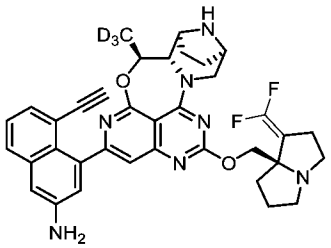
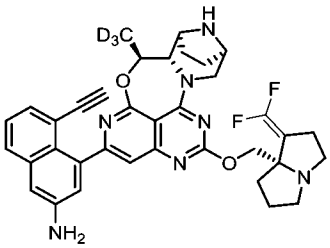
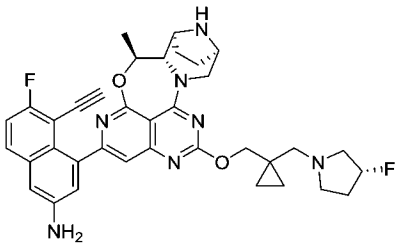
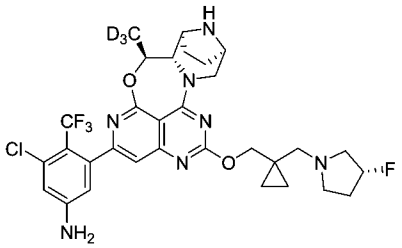
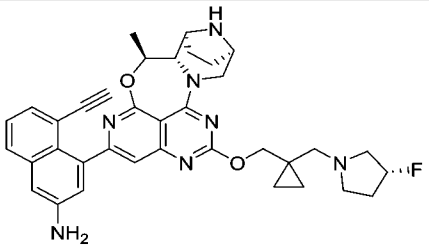
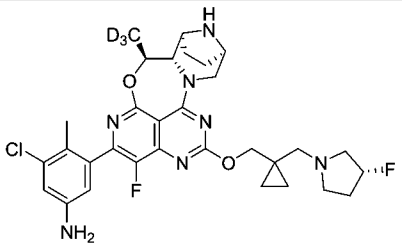
 Z1070	664.2	 Z1071	664.2
 Z1074	667.2	 Z1073	685.2
 Z1077	656.3	 Z1075	667.2
 Z1079	657.3	 Z1078	657.3
 Z1081	643.3	 Z1080	657.3
 Z1083	671.3	 Z1082	657.3

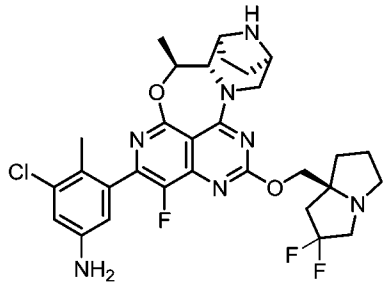
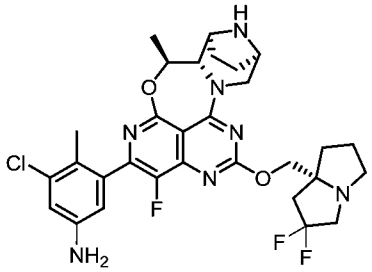
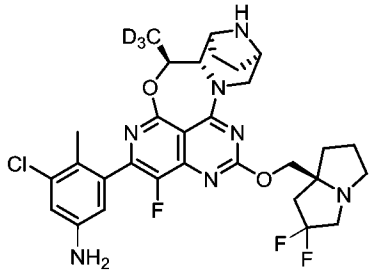
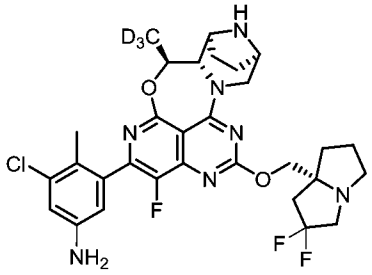
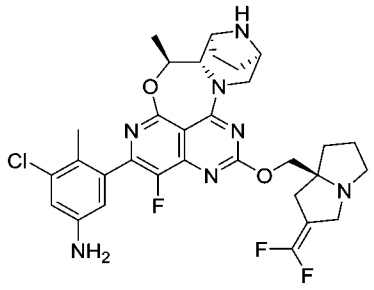
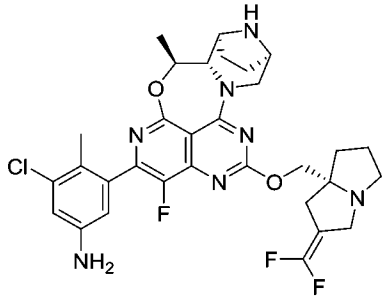
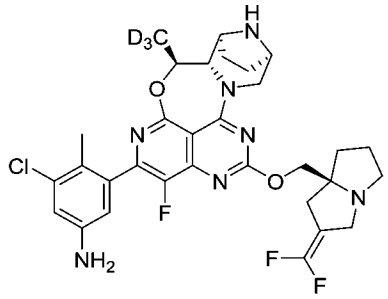
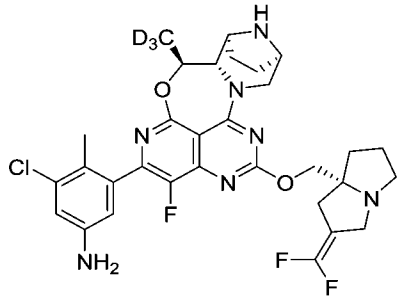
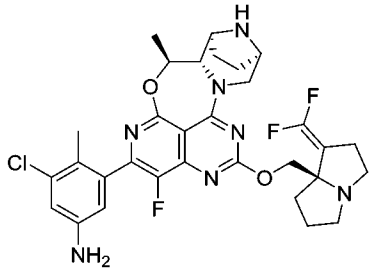
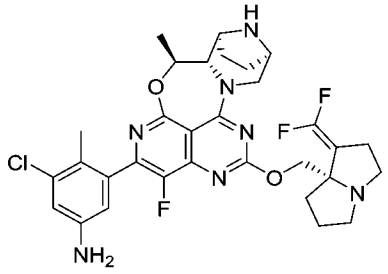
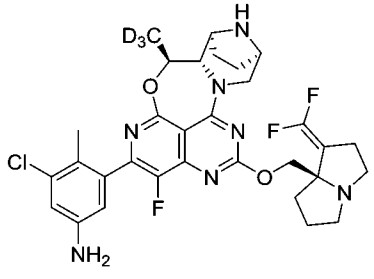
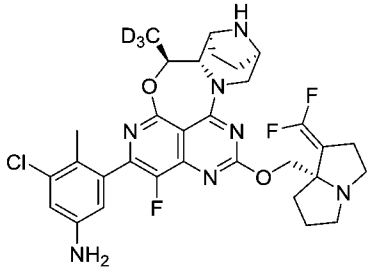
 Z1086	673.2	 Z1087	673.2
 Z1088	663.3	 Z1089	663.3
 Z1090	645.3	 Z1091	645.3
 Z1092	655.2	 Z1093	655.2
 Z1094	655.2	 Z1095	655.2
 Z1096	655.2	 Z1097	655.2

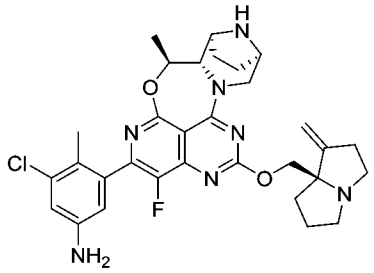
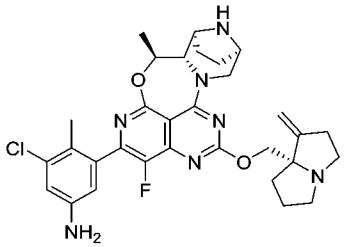
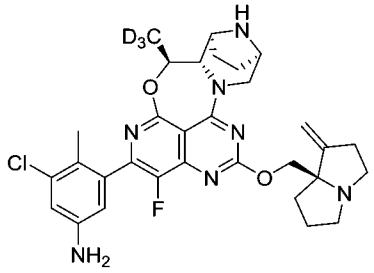
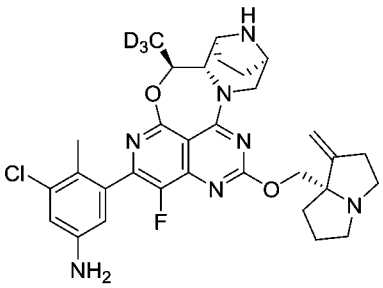
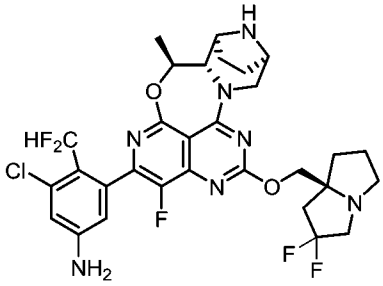
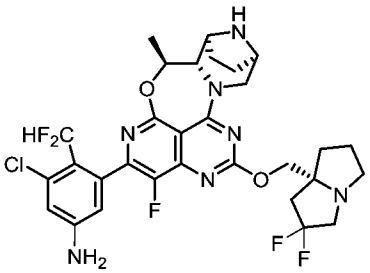
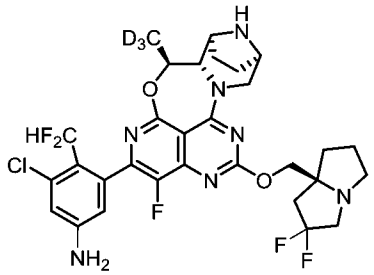
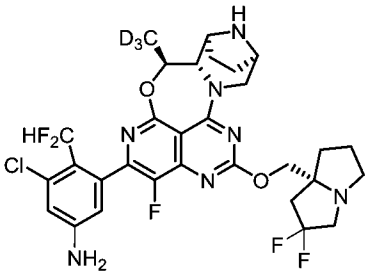
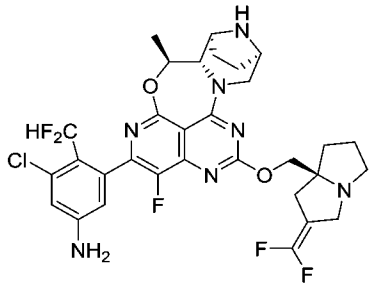
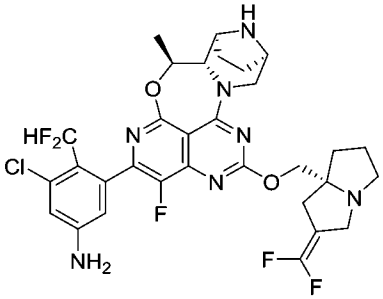
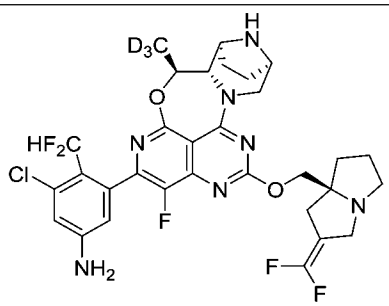
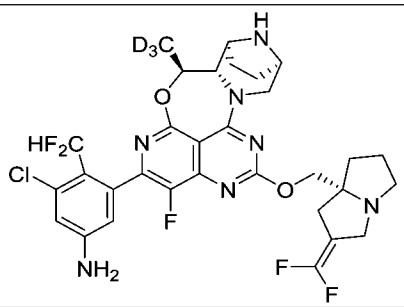
 Z1098	621.3	 Z1099	621.3
 Z1100	639.3	 Z1101	639.3
 Z1102	649.2	 Z1103	649.2
 Z1104	636.3	 Z1105	636.3
 Z1106	646.2	 Z1107	646.2
 Z1108	621.3	 Z1109	621.3

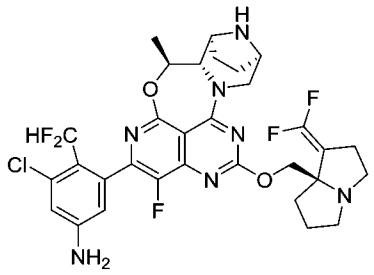
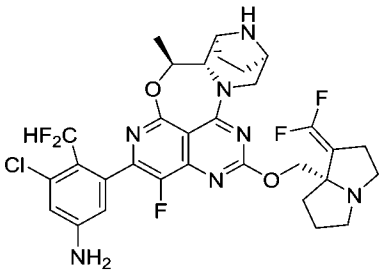
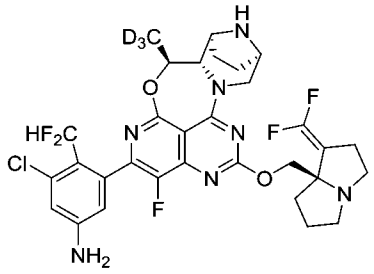
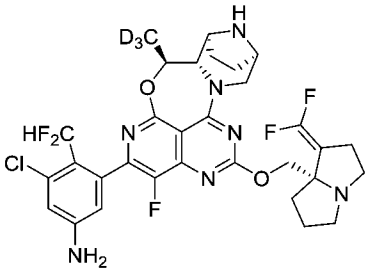
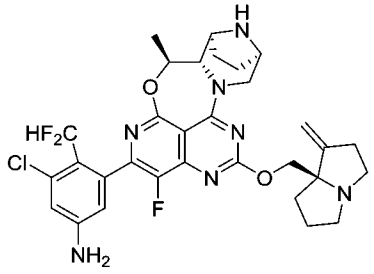
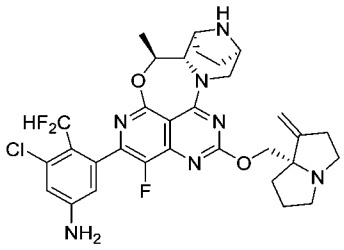
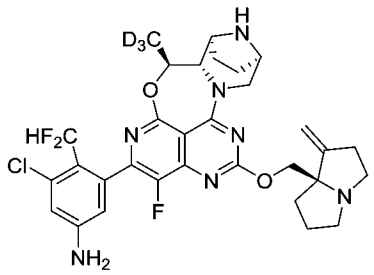
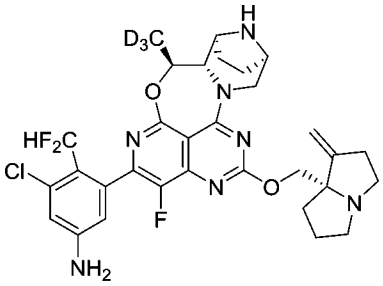
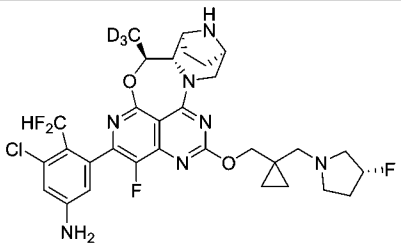
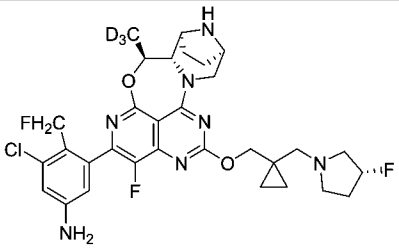
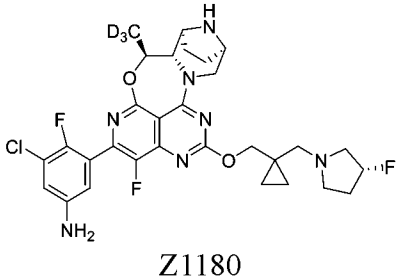
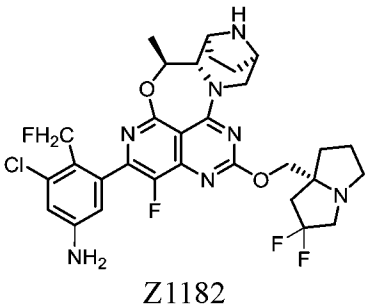
 Z1110	639.3	 Z1111	639.3
 Z1112	649.2	 Z1113	649.2
 Z1114	636.3	 Z1115	636.3
 Z1116	618.3	 Z1117	618.3
 Z1118	646.2	 Z1119	646.2
 Z1120	639.3	 Z1121	639.3

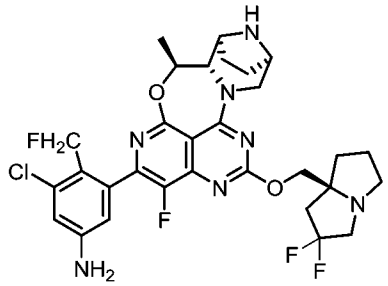
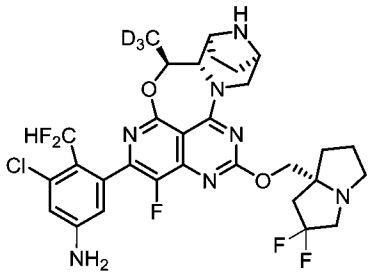
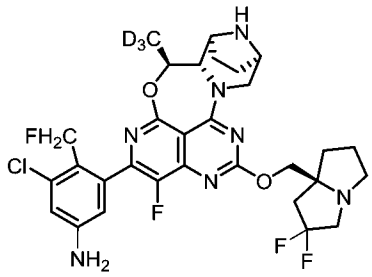
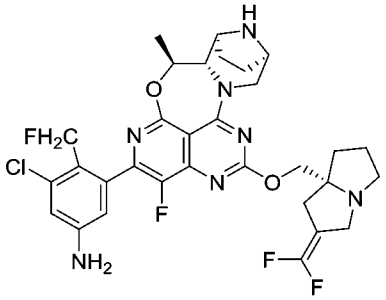
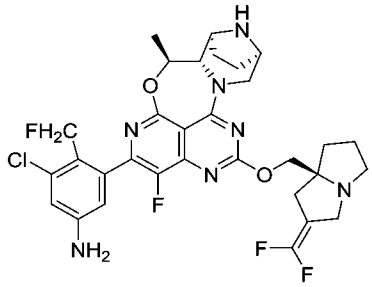
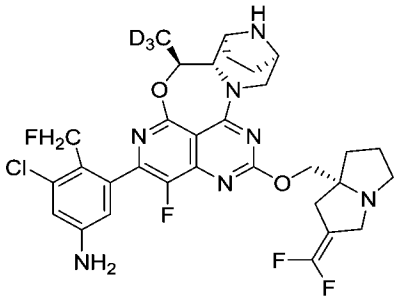
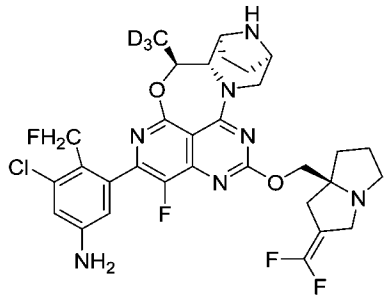
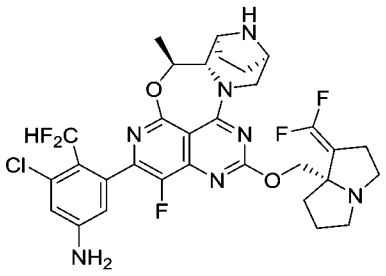
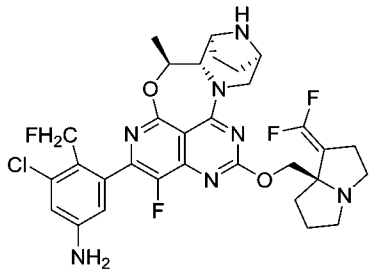
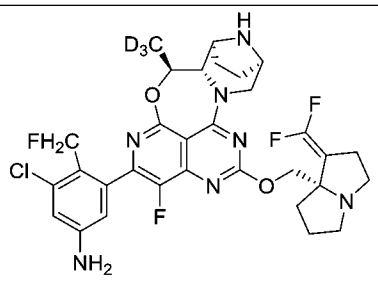
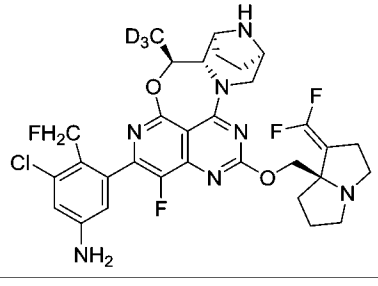
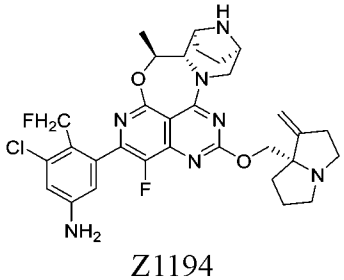
 Z1122	654.3	 Z1123	654.3
 Z1124	657.3	 Z1125	657.3
 Z1126	639.3	 Z1127	639.3
 Z1128	654.3	 Z1129	654.3
 Z1130	657.3	 Z1131	657.3
 Z1132	628.2	 Z1133	628.2

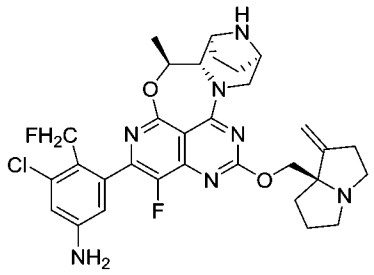
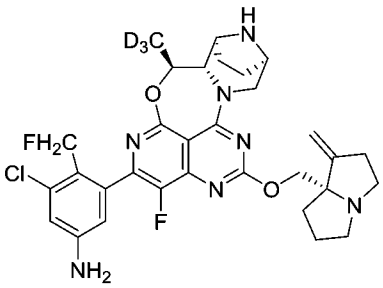
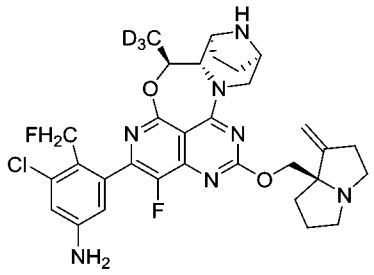
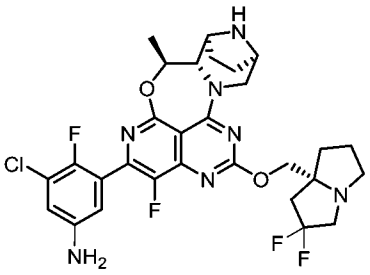
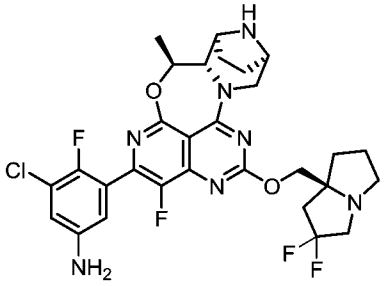
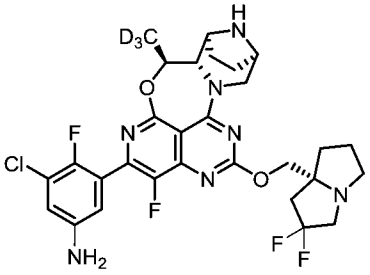
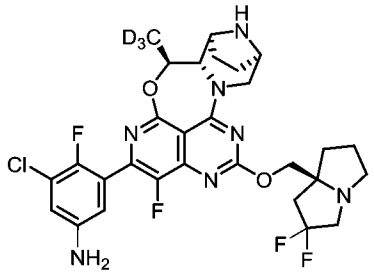
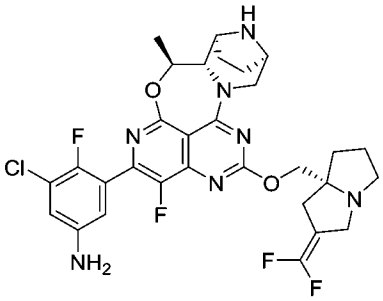
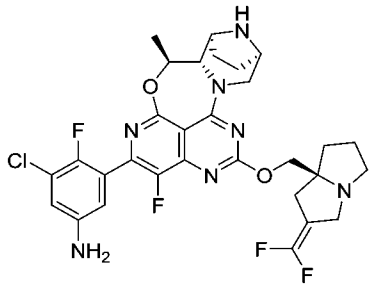
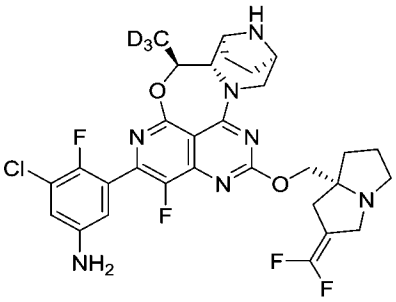
 Z1134	631.3	 Z1135	631.3
 Z1136	654.3	 Z1137	654.3
 Z1138	657.3	 Z1139	657.3
 Z1140	639.3	 Z1141	639.3
 Z1142	638.3	 Z1143	651.3
 Z1144	620.3	 Z1145	615.3

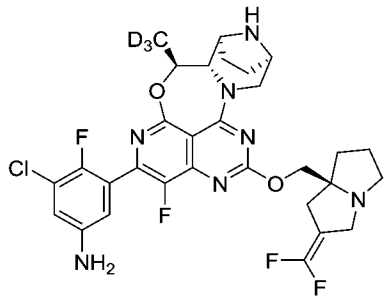
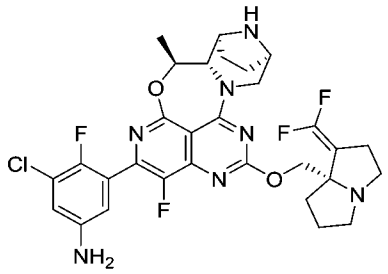
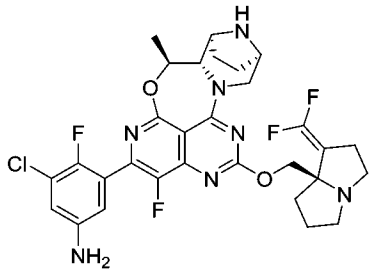
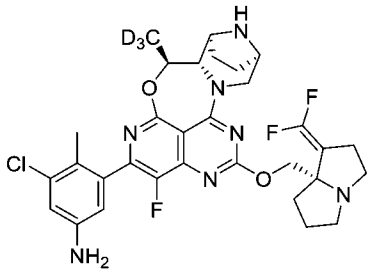
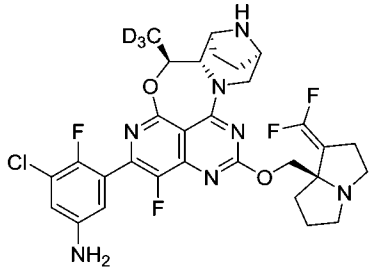
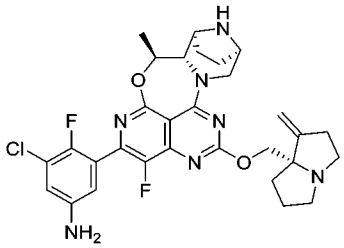
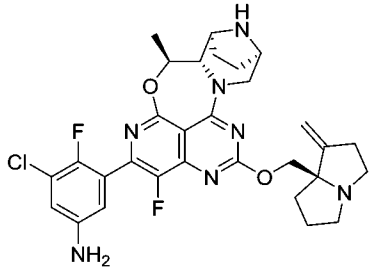
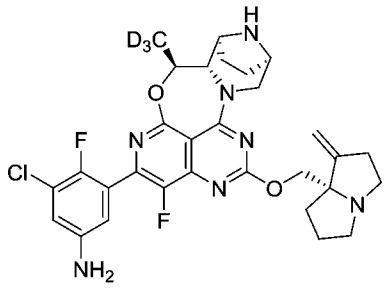
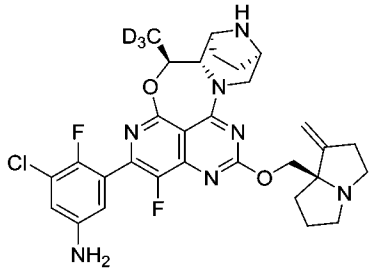
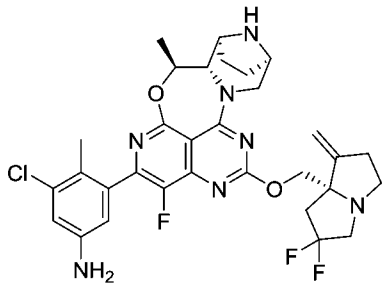
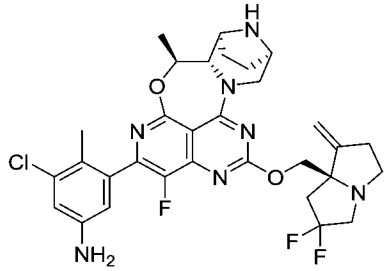
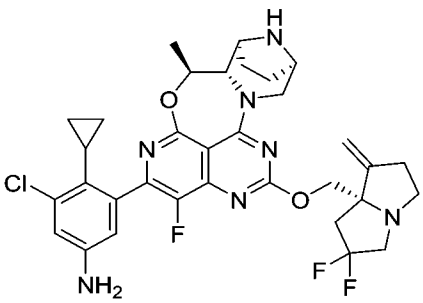
 Z1146	616.2	 Z1147	616.2
 Z1148	619.3	 Z1149	619.3
 Z1150	628.2	 Z1151	628.2
 Z1152	631.3	 Z1153	631.3
 Z1154	628.2	 Z1155	628.2
 Z1156	631.3	 Z1157	631.3

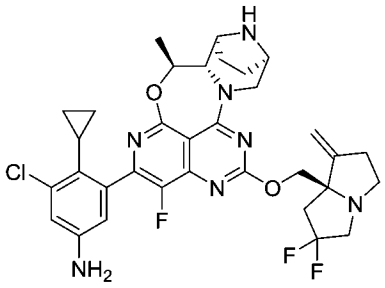
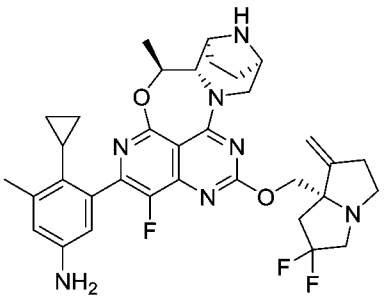
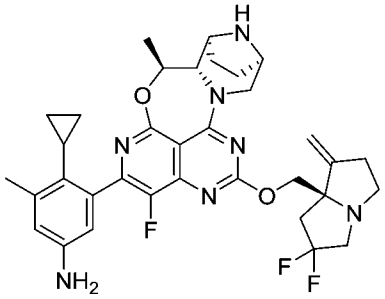
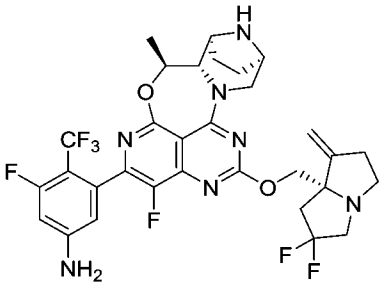
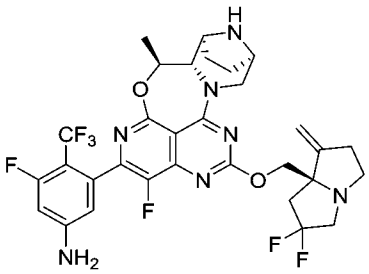
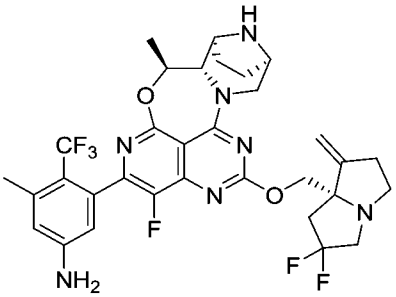
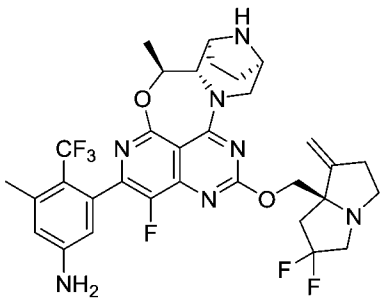
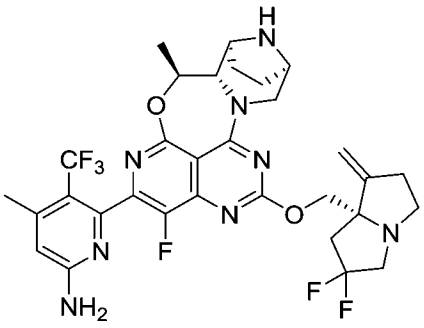
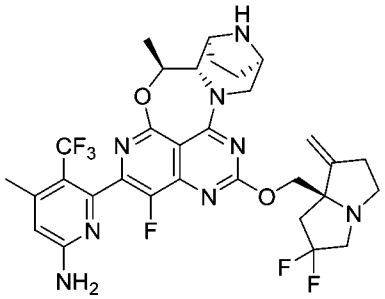
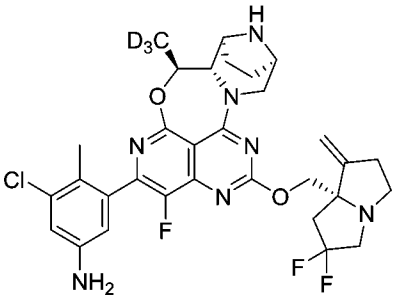
 Z1158	592.3	 Z1159	592.3
 Z1160	595.3	 Z1161	595.3
 Z1162	652.2	 Z1163	652.2
 Z1164	655.2	 Z1165	655.2
 Z1166	664.2	 Z1167	664.2
	667.2		667.2

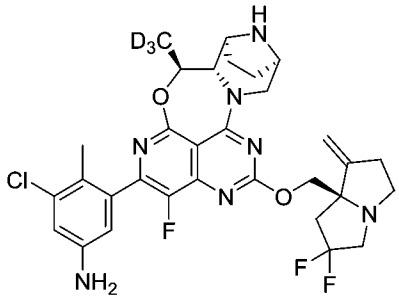
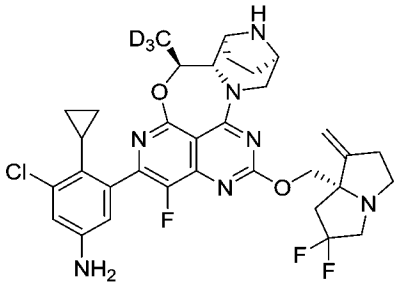
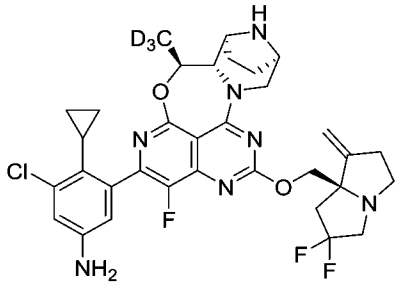
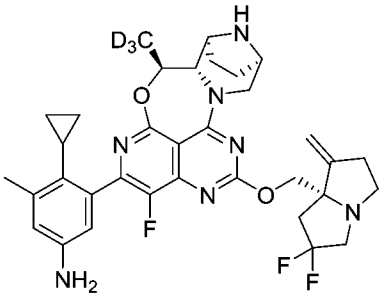
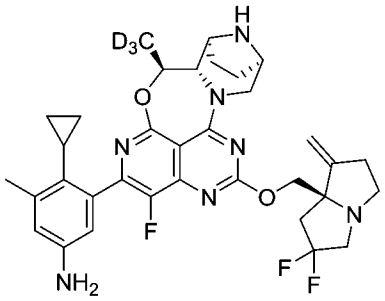
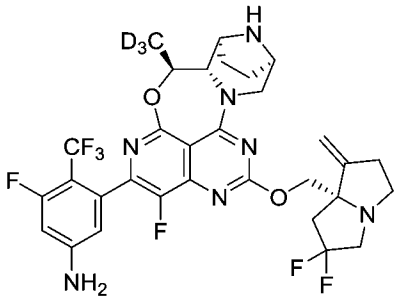
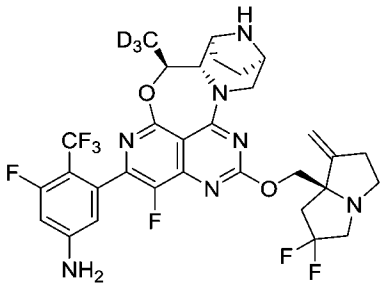
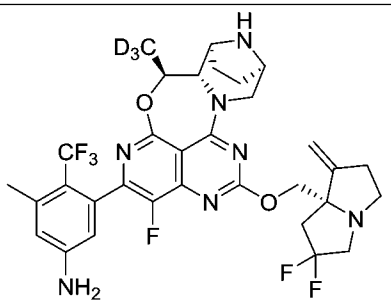
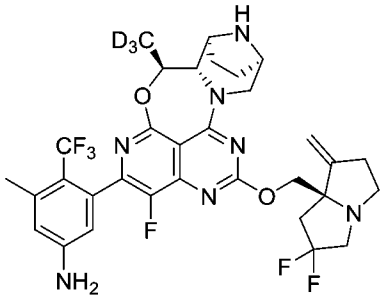
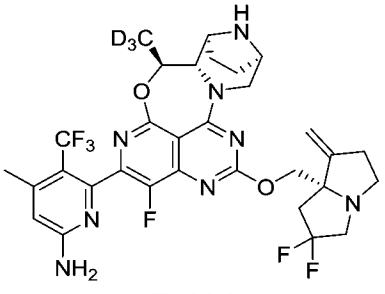
Z1168		Z1169	
 Z1170	664.2	 Z1171	664.2
 Z1172	667.2	 Z1173	667.2
 Z1174	628.2	 Z1175	628.2
 Z1176	631.3	 Z1177	631.3
 Z1178	651.3	 Z1179	633.3
 Z1180	619.3	 Z1182	634.2

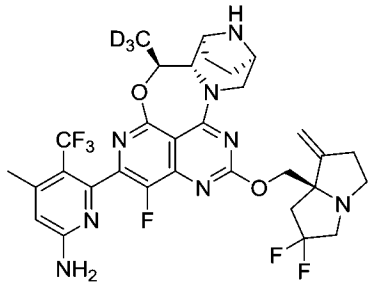
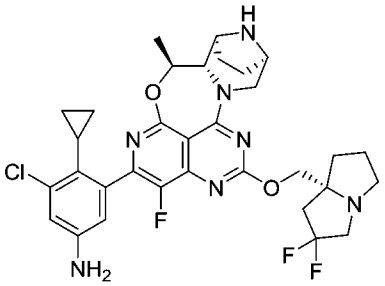
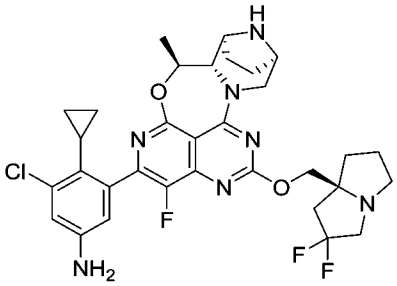
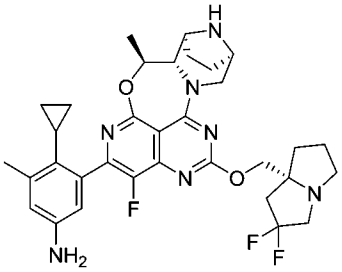
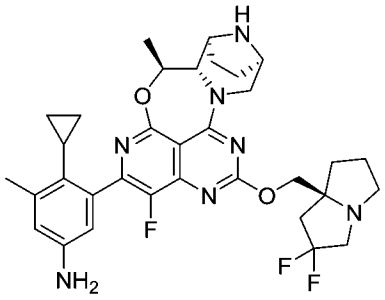
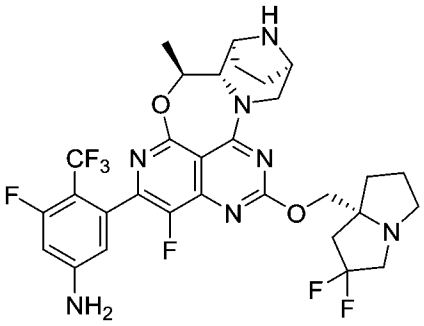
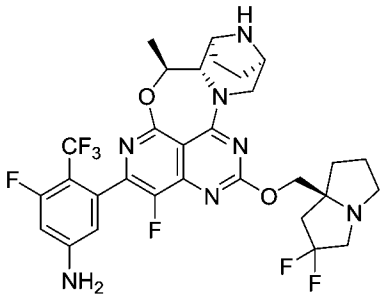
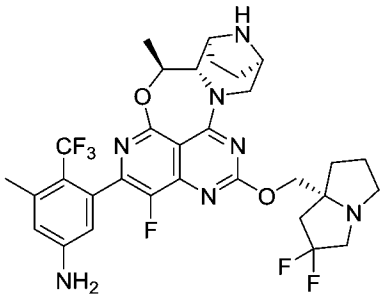
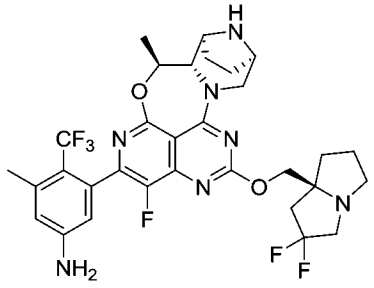
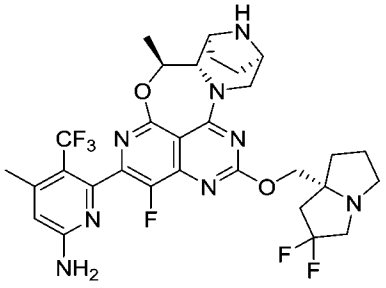
 Z1181	634.2	 Z1184	637.2
 Z1183	637.2	 Z1186	646.2
 Z1185	646.2	 Z1188	649.2
 Z1187	649.2	 Z1190	646.2
 Z1189	646.2	 Z1192	649.2
	649.2	 Z1194	610.2

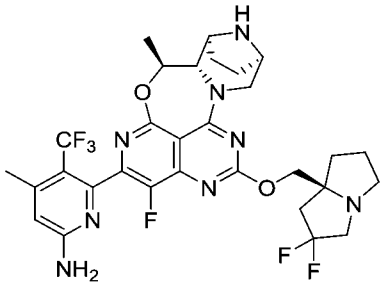
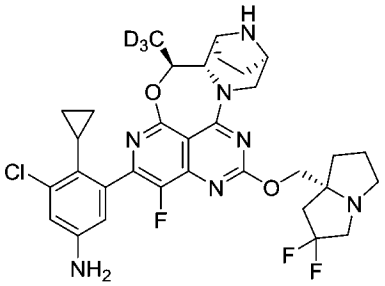
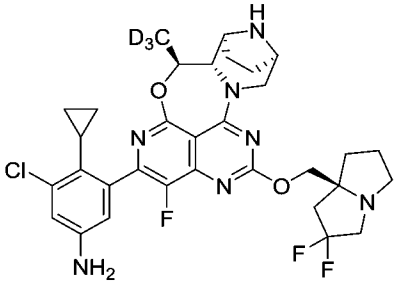
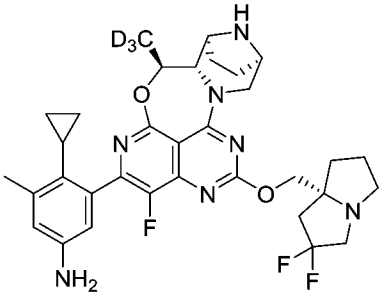
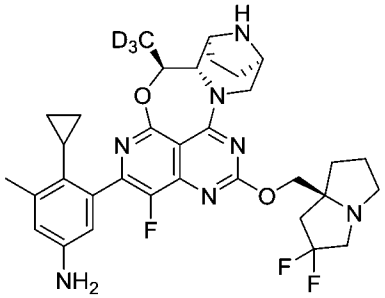
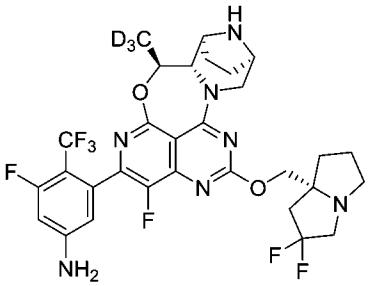
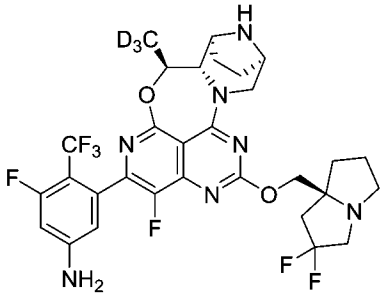
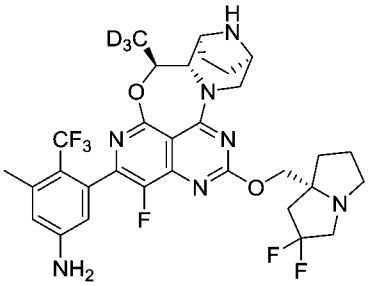
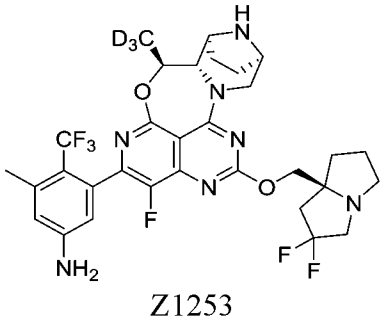
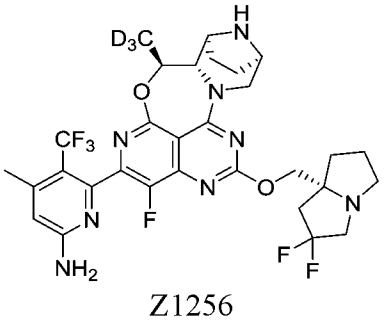
Z1191			
 Z1193	610.2	 Z1196	613.3
 Z1195	613.3	 Z1198	620.2
 Z1197	620.2	 Z1200	623.2
 Z1199	623.2	 Z1202	632.2
 Z1201	632.2	 Z1204	635.2

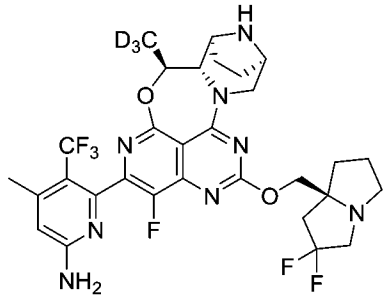
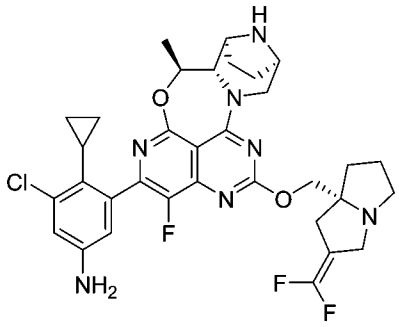
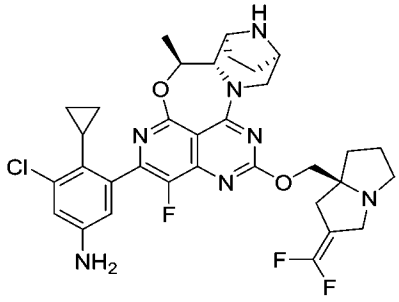
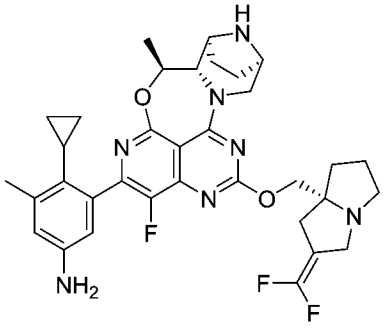
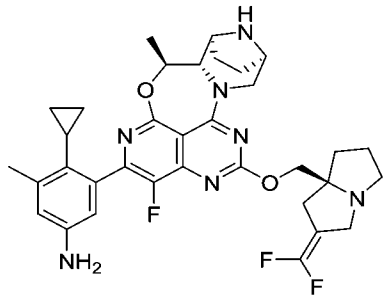
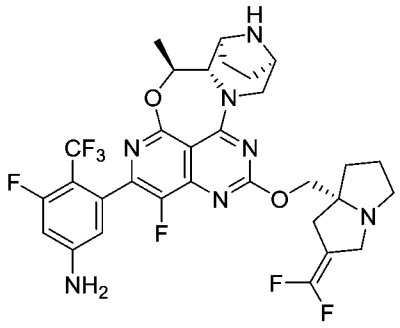
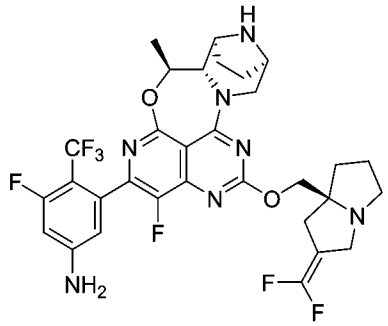
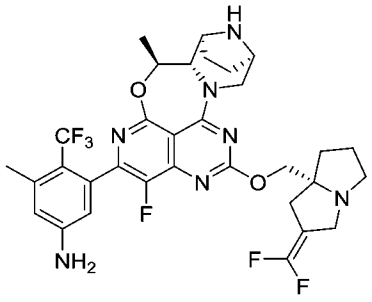
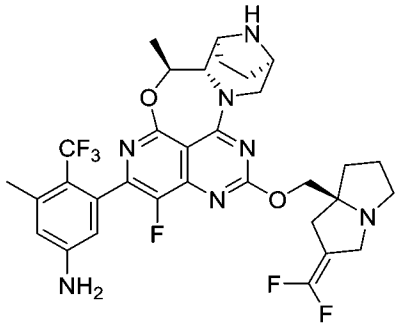
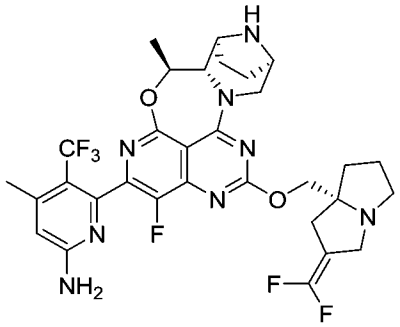
 Z1203	635.2	 Z1206	632.2
 Z1205	632.2	 Z1208	635.2
 Z1207	635.2	 Z1210	596.2
 Z1209	596.2	 Z1212	599.2
 Z1211	599.2	 Z1214	628.2
 Z1213	628.2		654.2

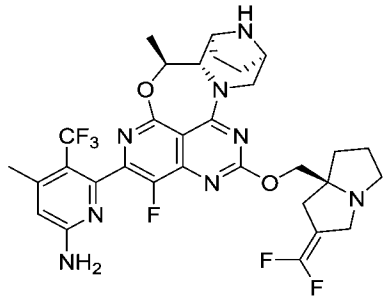
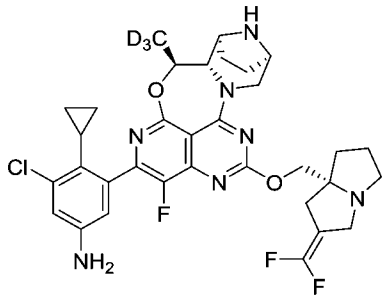
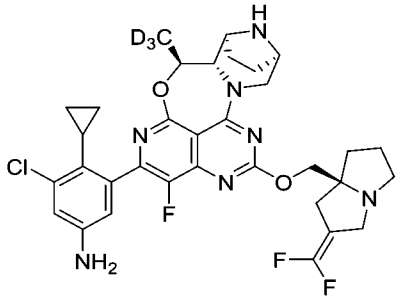
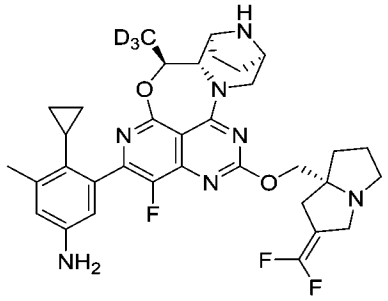
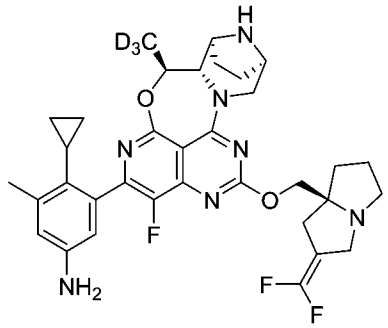
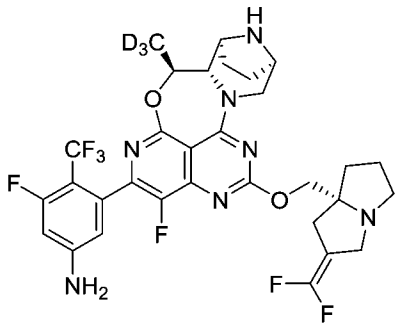
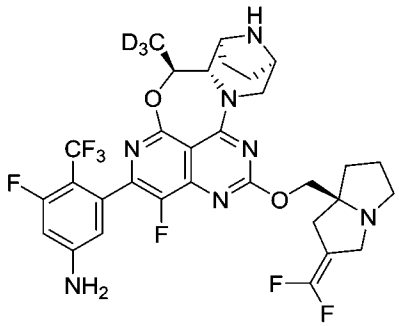
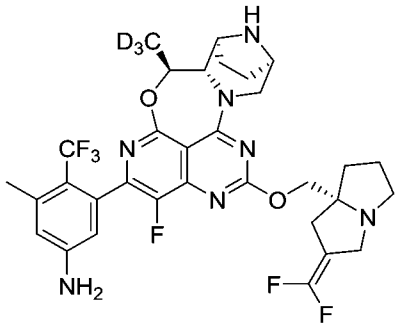
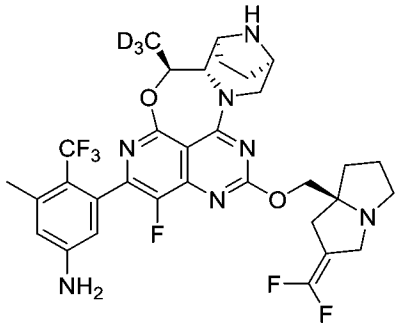
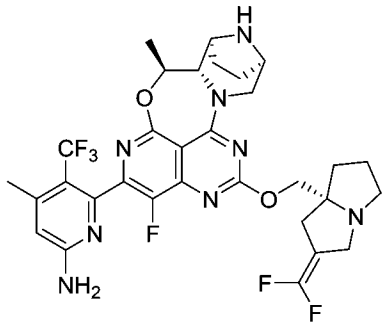
		Z1216	
 Z1215	654.2	 Z1218	634.3
 Z1217	634.3	 Z1220	666.2
 Z1219	666.2	 Z1222	662.3
 Z1221	662.3	 Z1224	663.3
 Z1223	663.3	 Z1226	631.3

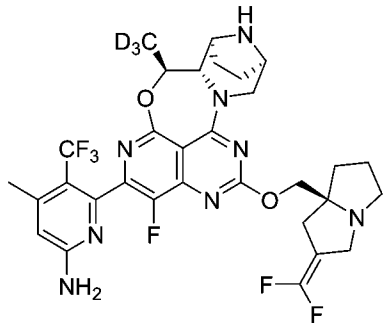
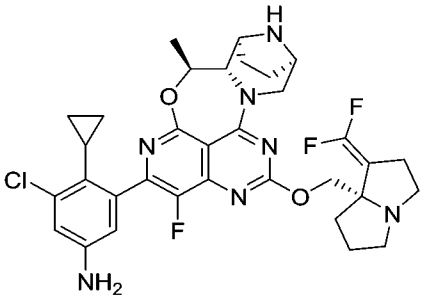
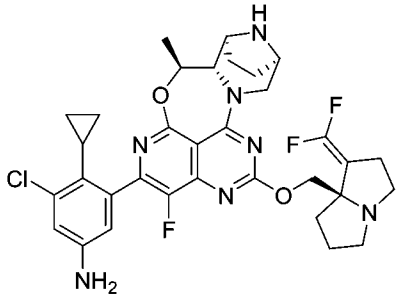
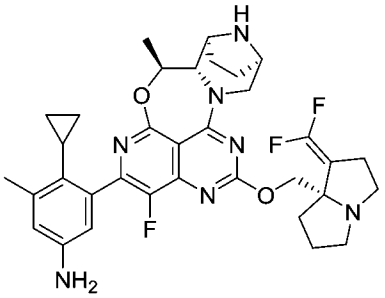
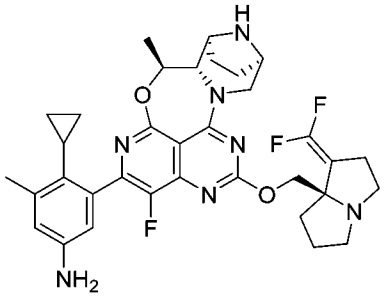
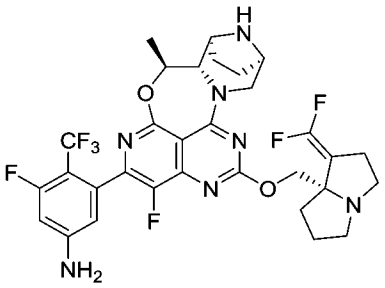
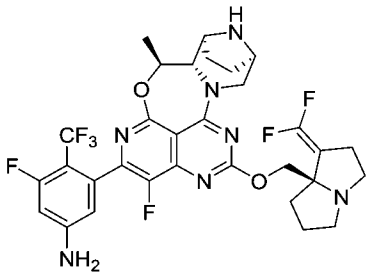
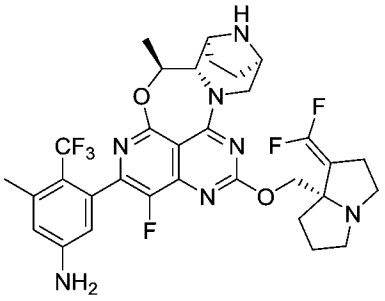
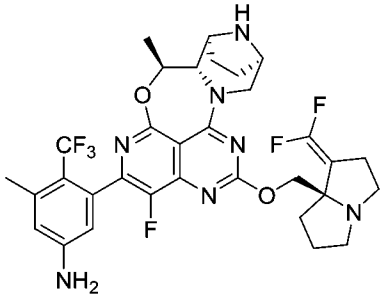
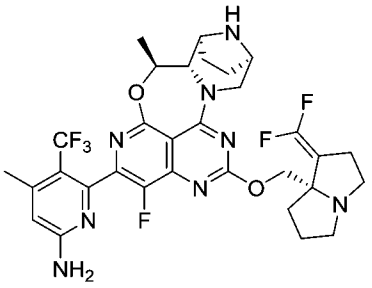
 Z1225	631.3	 Z1228	657.3
 Z1227	657.3	 Z1230	637.3
 Z1229	637.3	 Z1232	669.3
 Z1231	669.3	 Z1234	665.3
 Z1233	665.3	 Z1236	666.3

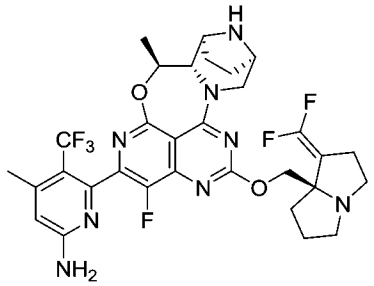
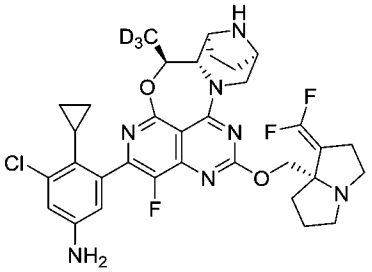
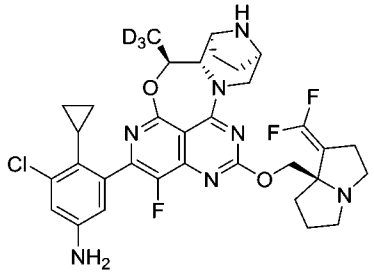
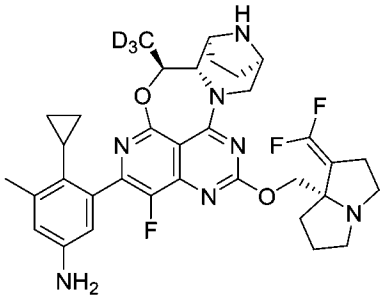
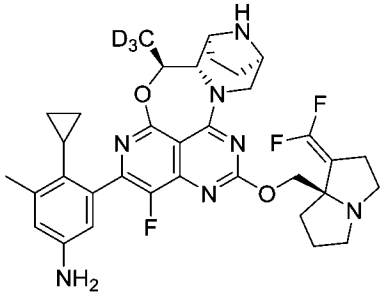
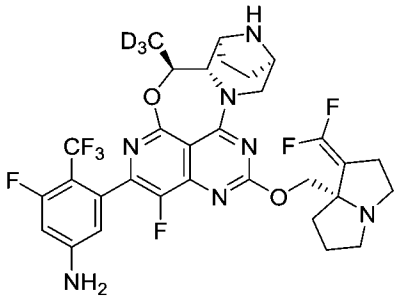
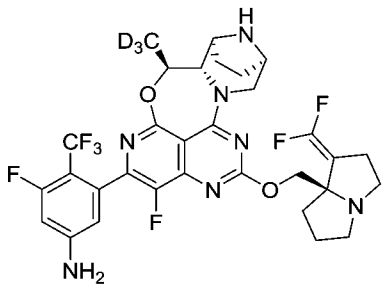
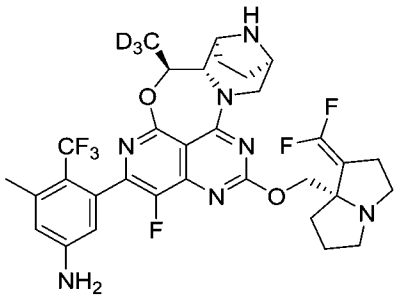
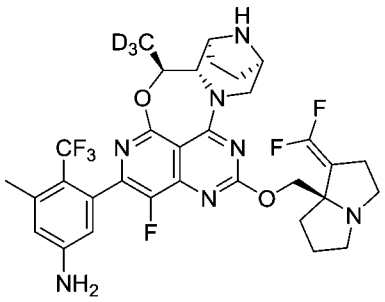
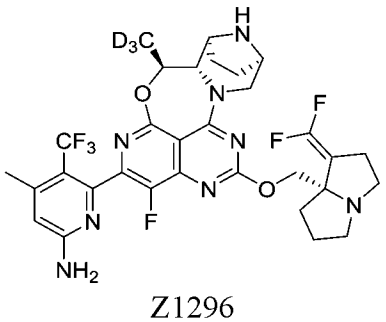
 Z1235	666.3	 Z1238	642.2
 Z1237	642.2	 Z1240	622.3
 Z1239	622.3	 Z1242	654.2
 Z1241	654.2	 Z1244	650.3
 Z1243	650.3	 Z1246	651.3

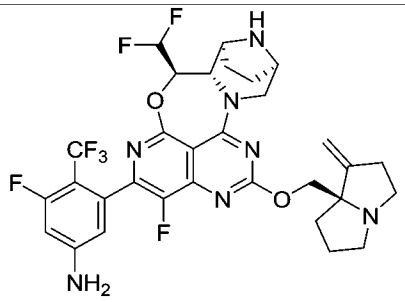
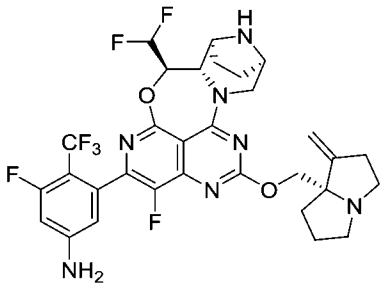
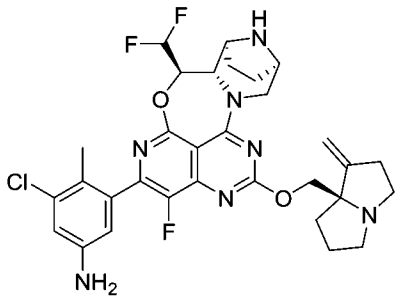
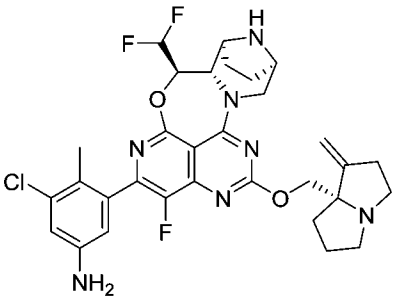
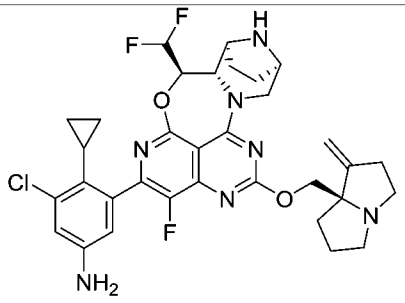
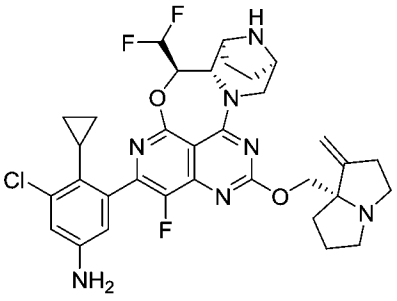
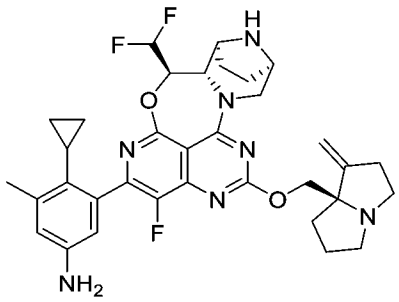
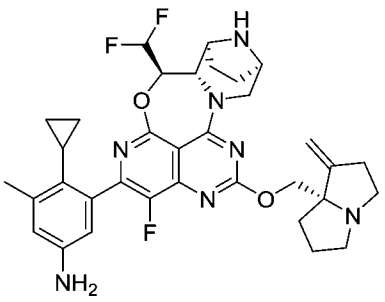
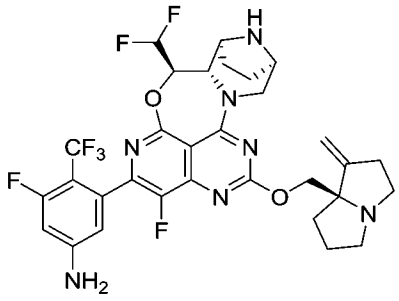
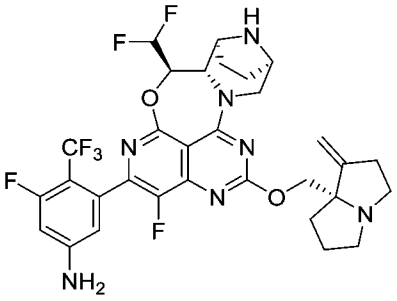
 Z1245	651.3	 Z1248	645.3
 Z1247	645.3	 Z1250	625.3
 Z1249	625.3	 Z1252	657.3
 Z1251	657.3	 Z1254	653.3
 Z1253	653.3	 Z1256	654.3

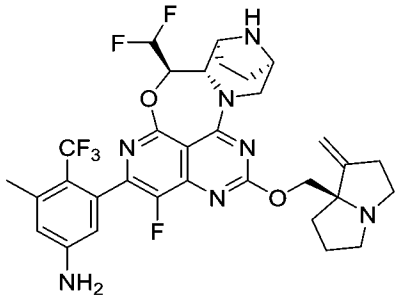
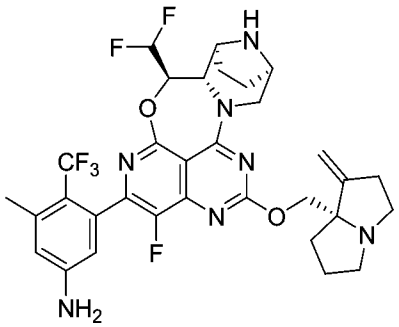
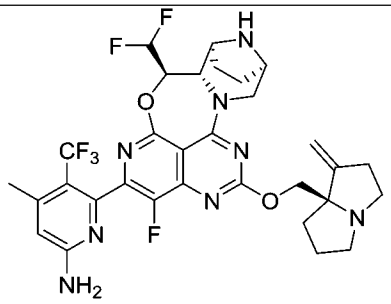
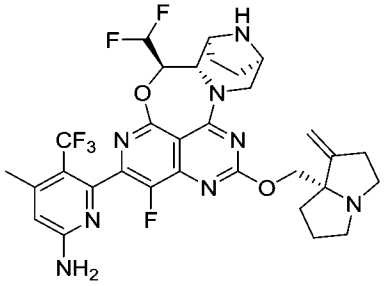
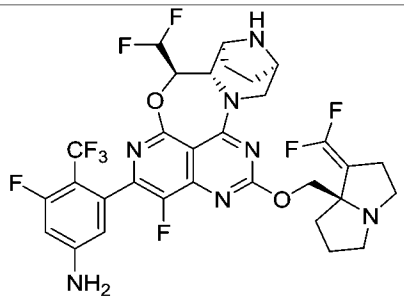
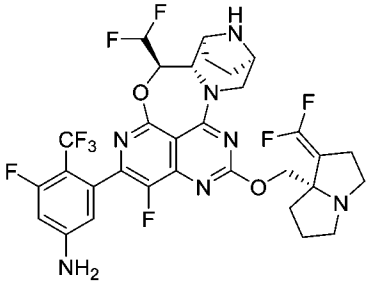
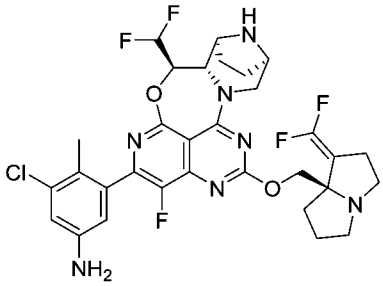
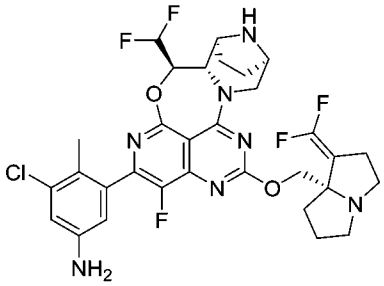
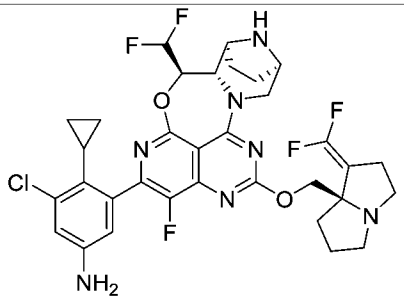
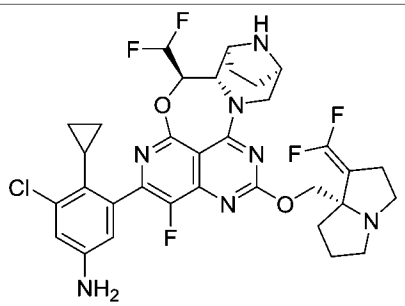
 Z1255	654.3	 Z1258	654.2
 Z1257	654.2	 Z1260	634.3
 Z1259	634.3	 Z1262	666.2
 Z1261	666.2	 Z1264	666.2
 Z1263	666.2	 Z1266	663.3

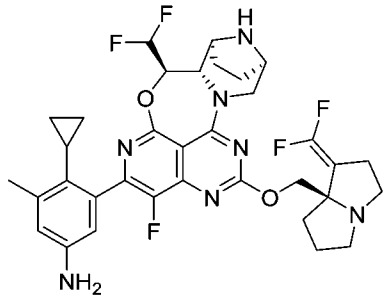
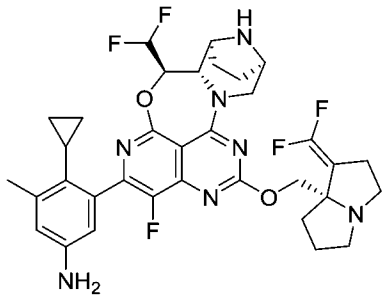
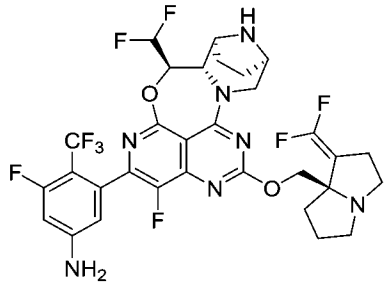
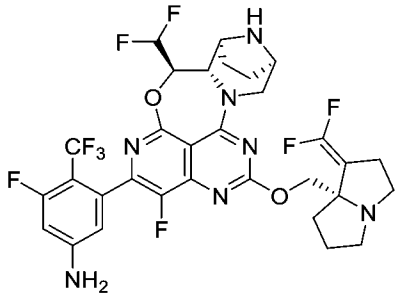
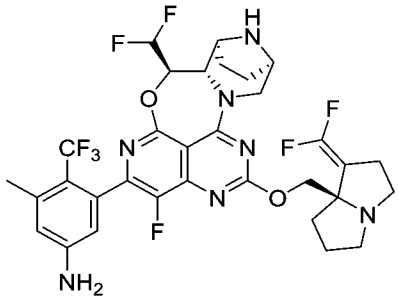
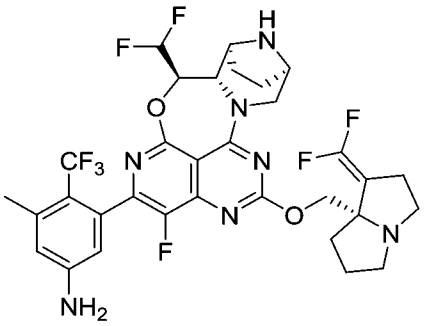
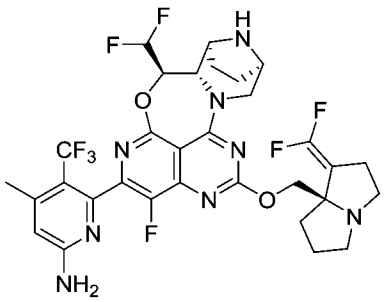
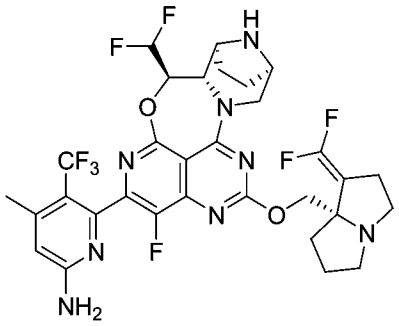
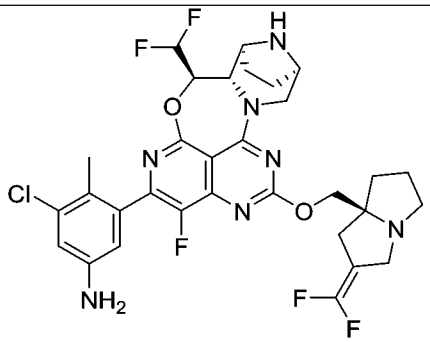
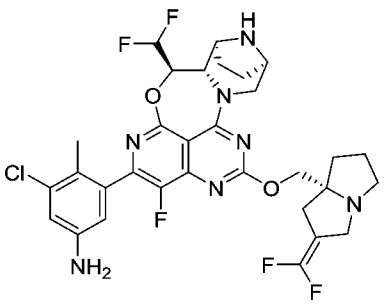
 Z1265	663.3	 Z1268	657.3
 Z1267	657.3	 Z1270	637.3
 Z1269	637.3	 Z1272	669.3
 Z1271	669.3	 Z1274	665.3
 Z1273	665.3	 Z1276	666.3

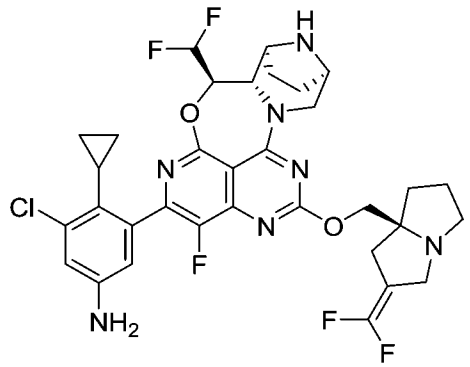
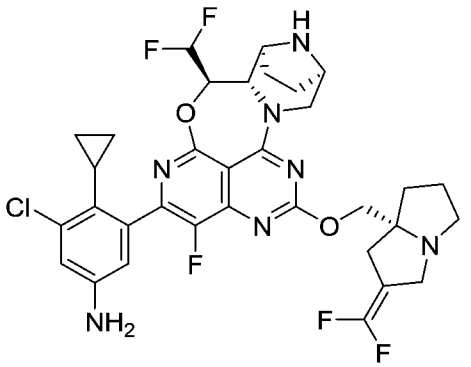
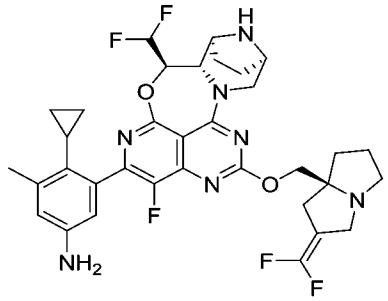
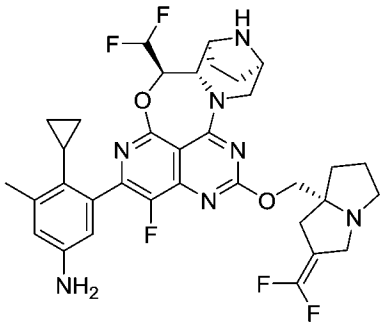
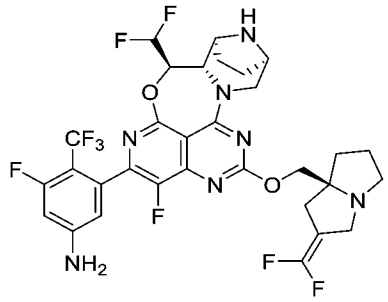
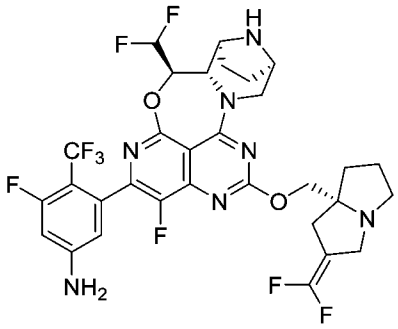
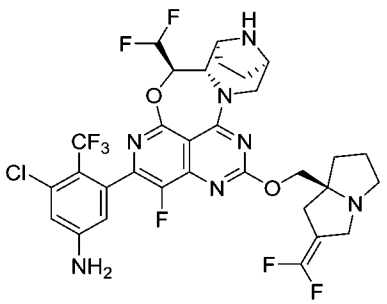
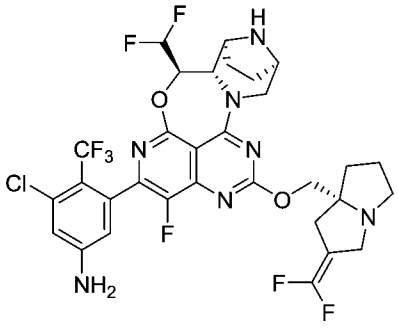
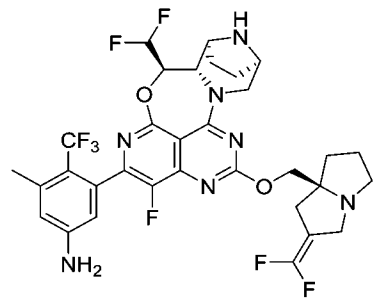
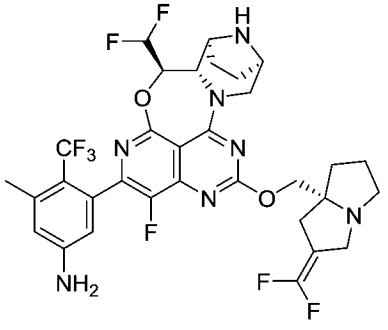
 Z1275	666.3	 Z1278	654.2
 Z1277	654.2	 Z1280	634.3
 Z1279	634.3	 Z1282	666.2
 Z1281	666.2	 Z1284	662.3
 Z1283	662.3	 Z1286	663.3

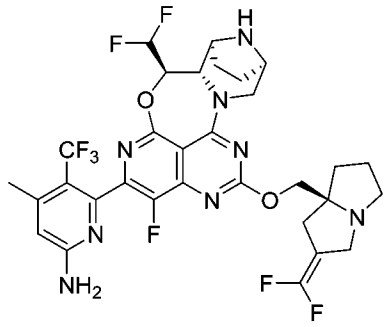
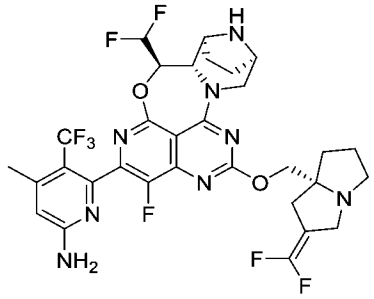
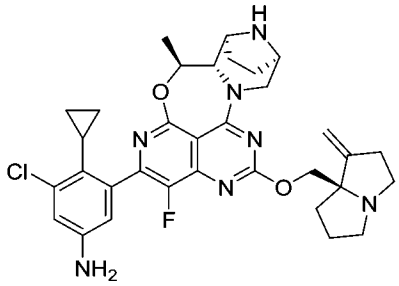
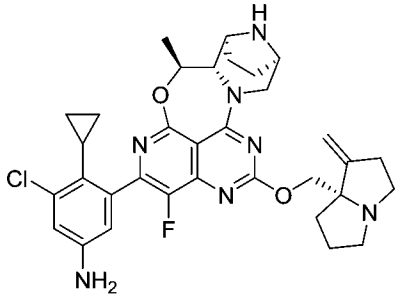
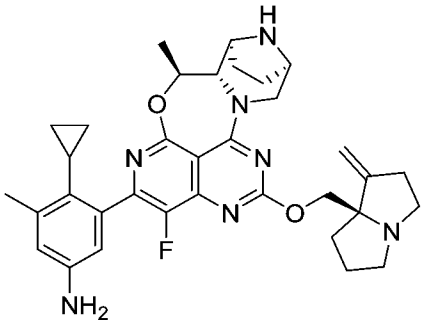
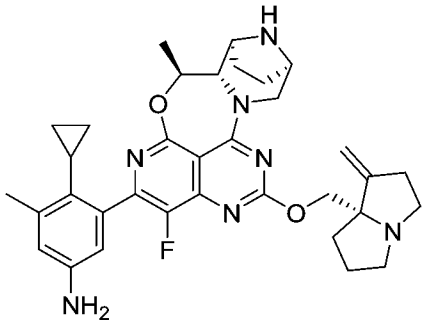
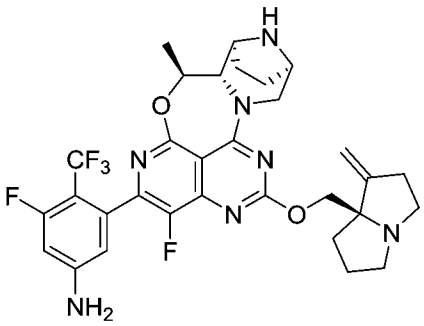
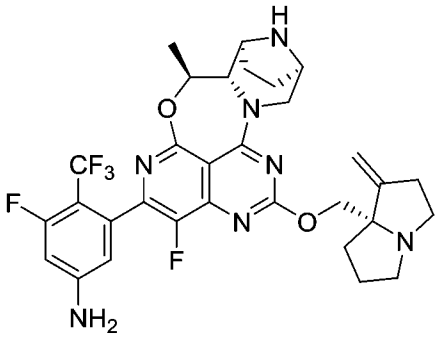
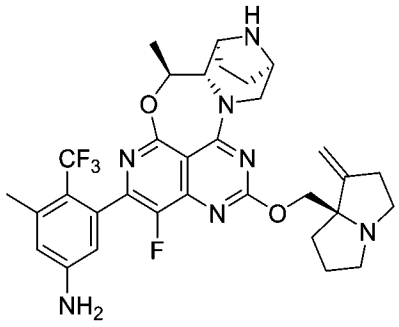
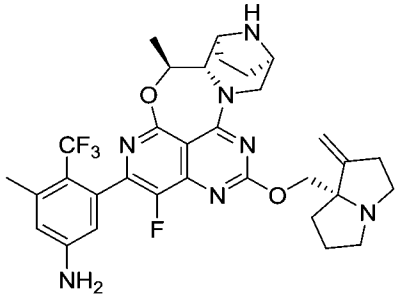
 Z1285	663.3	 Z1288	657.3
 Z1287	657.3	 Z1290	637.3
 Z1289	637.3	 Z1292	669.3
 Z1291	669.3	 Z1294	665.3
 Z1293	665.3	 Z1296	666.3

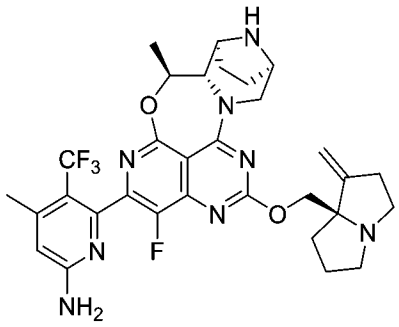
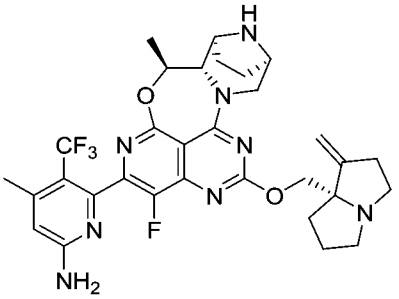
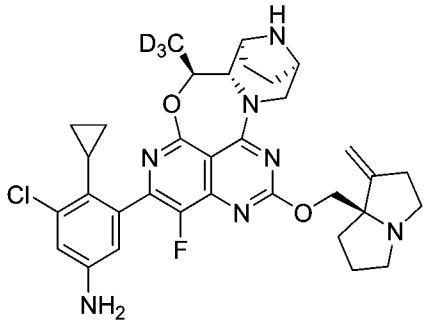
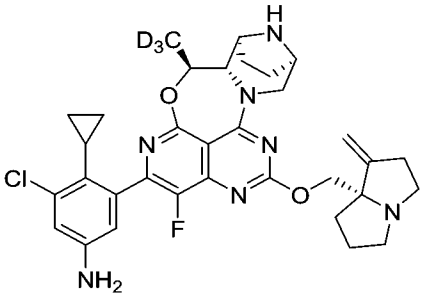
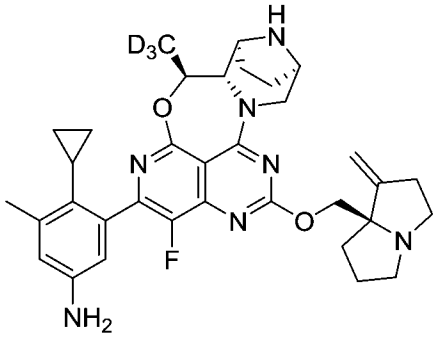
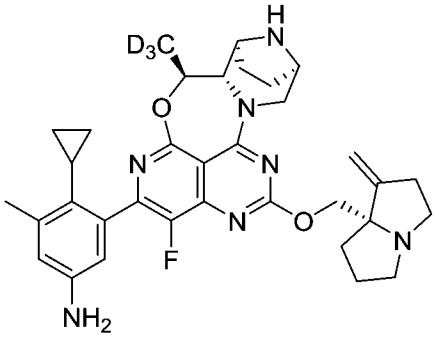
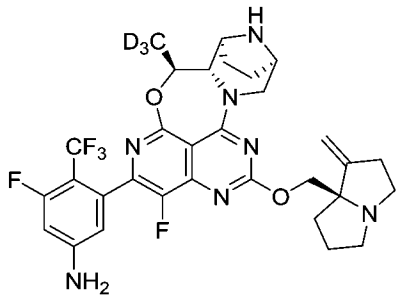
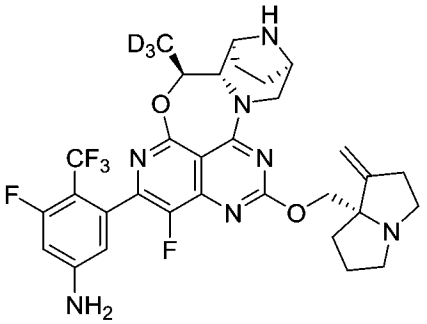
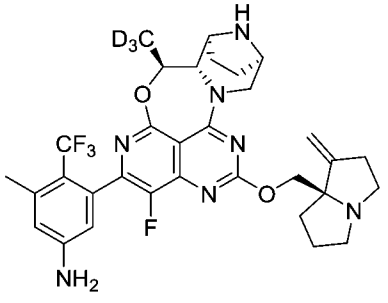
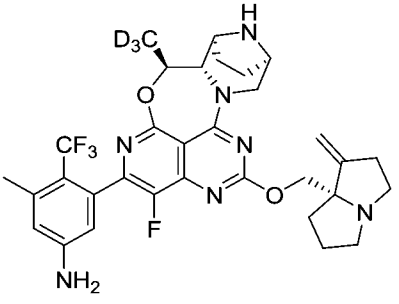
 Z1297	666.2	 Z1298	666.2
 Z1299	628.2	 Z1300	628.2
 Z1301	654.2	 Z1302	654.2
 Z1303	634.3	 Z1304	634.3
 Z1305	666.2	 Z1306	666.2

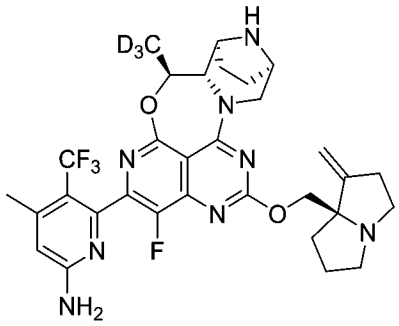
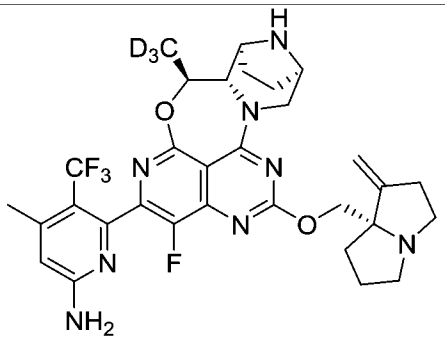
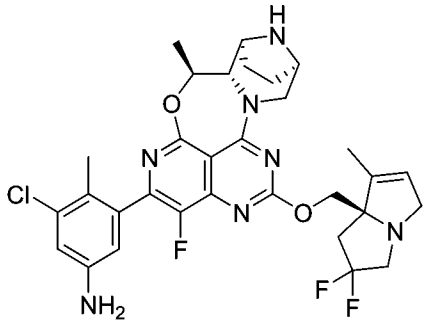
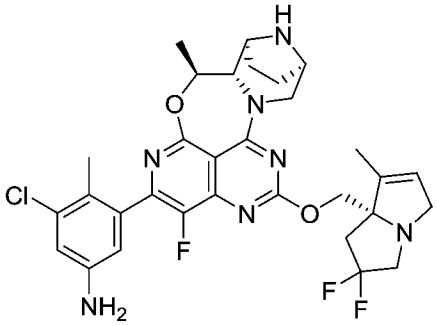
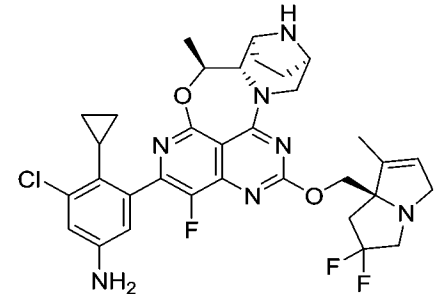
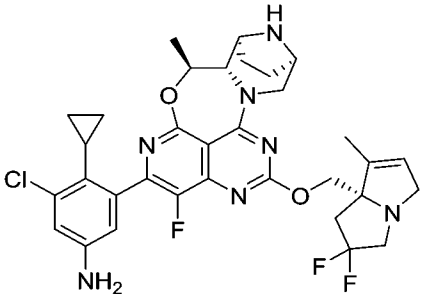
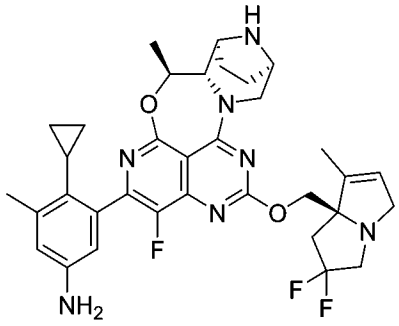
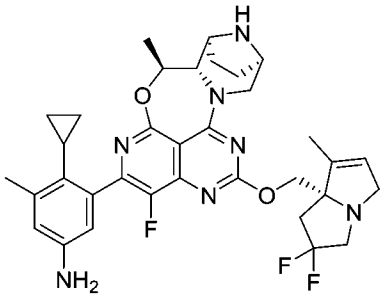
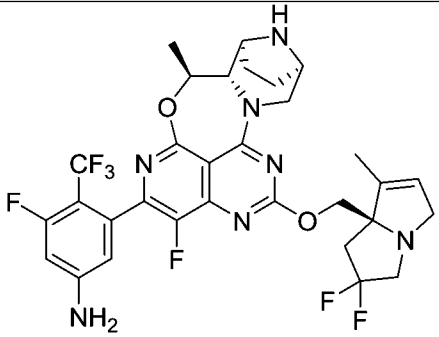
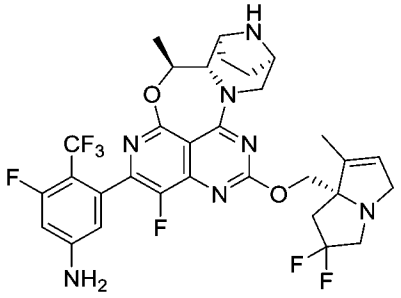
 Z1307	662.3	 Z1308	662.3
 Z1309	663.3	 Z1310	663.3
 Z1311	702.2	 Z1312	702.2
 Z1313	664.2	 Z1314	664.2
 Z1315	690.2	 Z1316	690.2

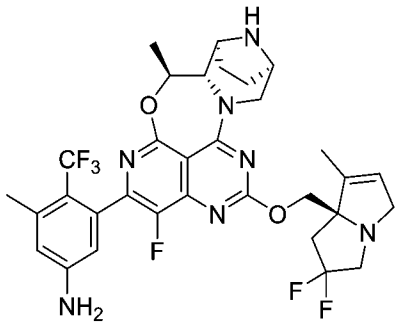
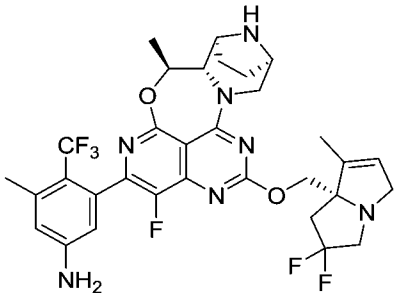
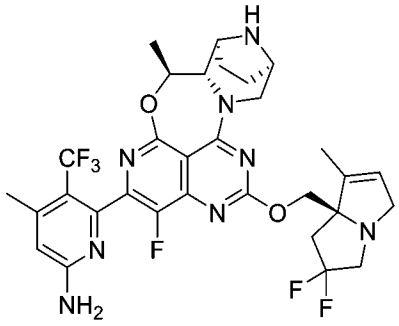
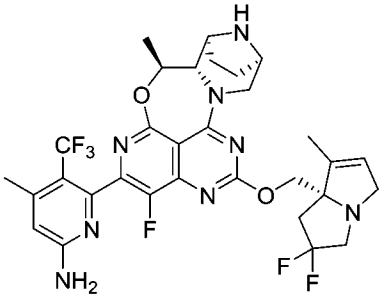
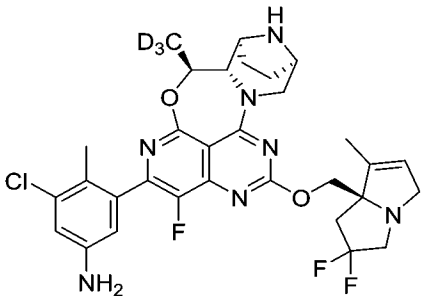
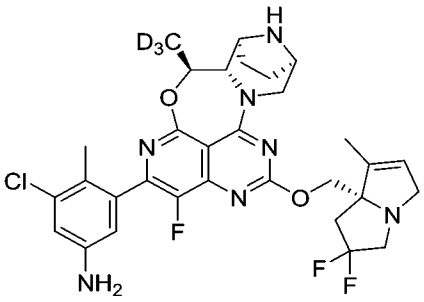
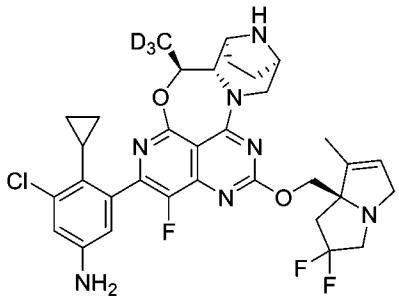
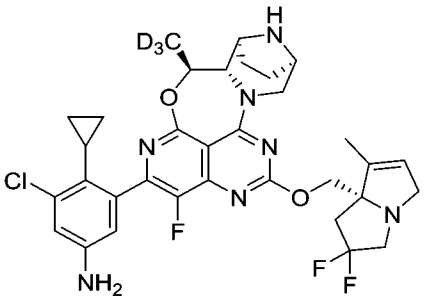
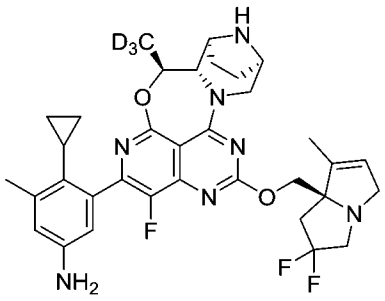
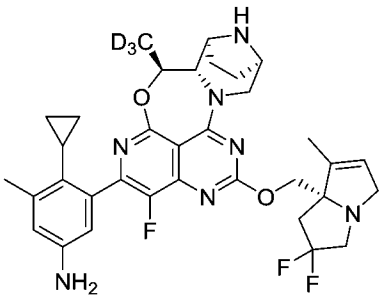
 Z1317	670.3	 Z1318	670.3
 Z1319	702.2	 Z1320	702.2
 Z1321	698.2	 Z1322	698.2
 Z1323	699.2	 Z1324	699.2
 Z1325	664.2	 Z1326	664.2

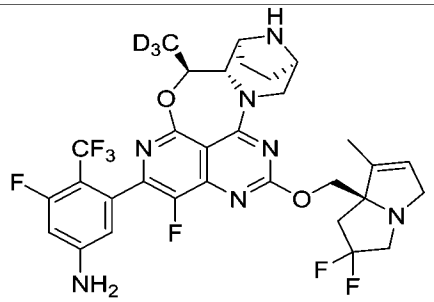
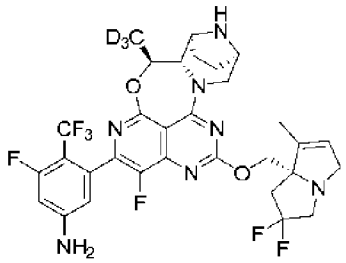
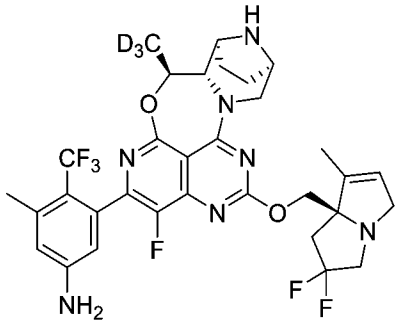
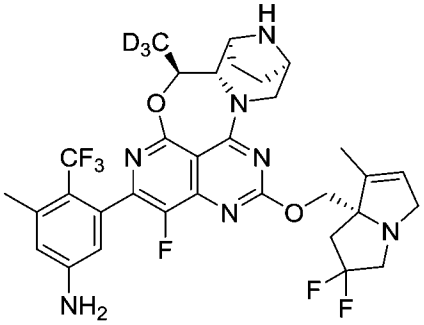
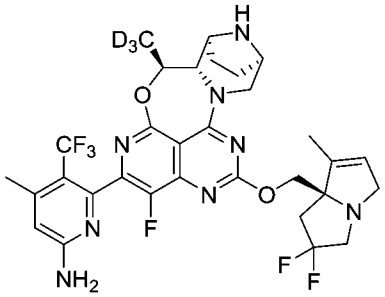
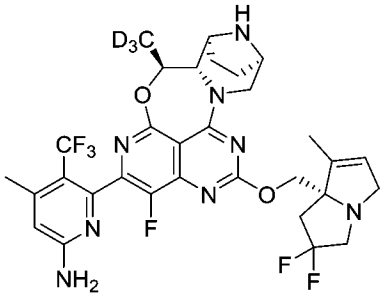
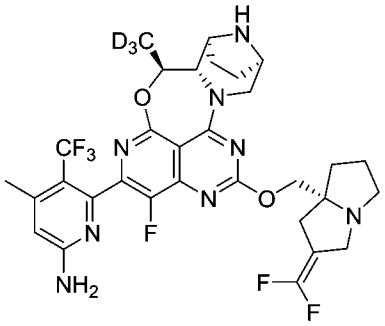
 Z1327	690.2	 Z1328	690.2
 Z1329	670.3	 Z1330	670.3
 Z1331	702.2	 Z1332	702.2
 Z1333	718.2	 Z1334	718.2
 Z1335	698.2	 Z1336	698.2

 Z1337	699.2	 Z1338	699.2
 Z1339	618.3	 Z1340	618.3
 Z1341	598.3	 Z1342	598.3
 Z1343	630.3	 Z1344	630.3
 Z1345	626.3	 Z1346	626.3

 Z1347	627.3	 Z1348	627.3
 Z1349	621.3	 Z1350	621.3
 Z1351	601.3	 Z1352	601.3
 Z1353	633.3	 Z1354	633.3
 Z1355	629.3	 Z1356	629.3

 Z1357	630.3	 Z1358	630.3
 Z1359	628.2	 Z1360	628.2
 Z1361	654.2	 Z1362	654.2
 Z1363	634.3	 Z1364	634.3
 Z1365	666.2	 Z1366	666.2

 Z1367	662.3	 Z1368	662.3
 Z1369	663.3	 Z1370	663.3
 Z1371	631.3	 Z1372	631.3
 Z1373	657.3	 Z1374	657.3
 Z1375	637.3	 Z1376	637.3

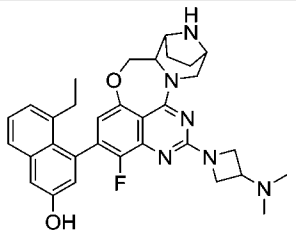
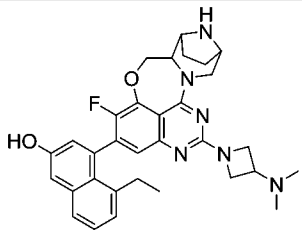
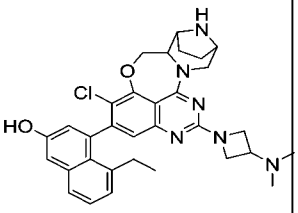
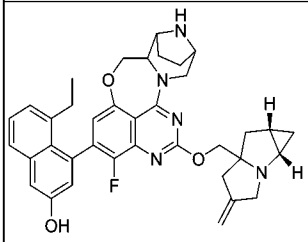
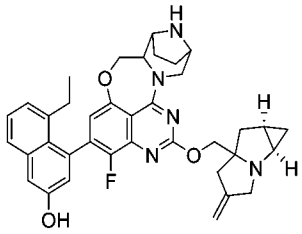
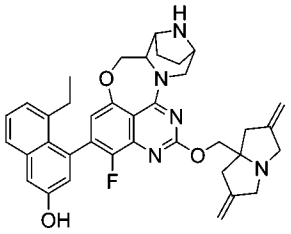
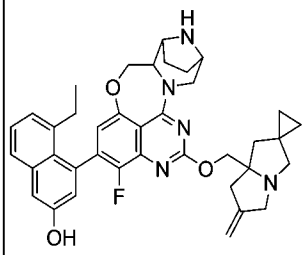
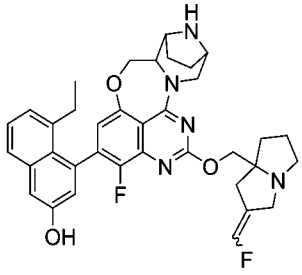
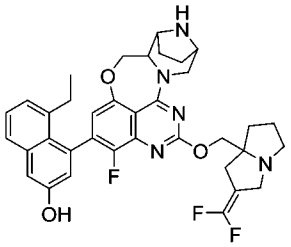
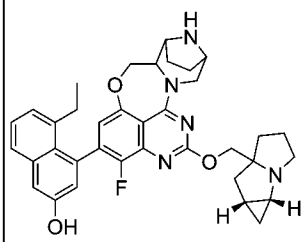
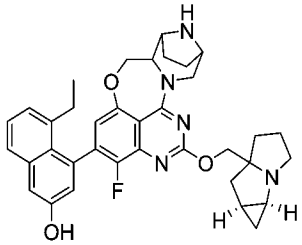
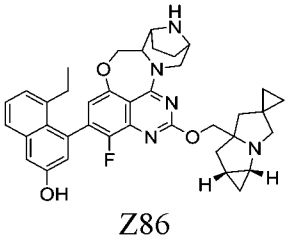
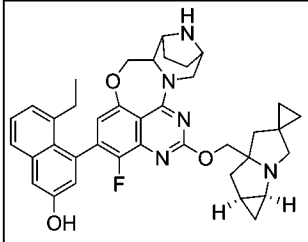
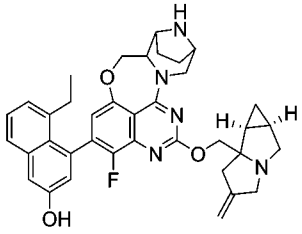
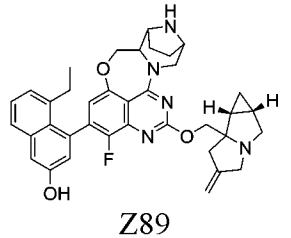
 Z1377	669.3	 Z1378	669.3
 Z1379	665.3	 Z1380	665.3
 Z1381	666.3	 Z1382	666.3
 Z1383	666.3		

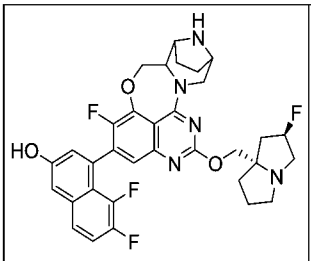
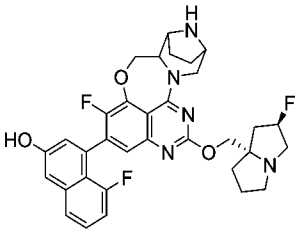
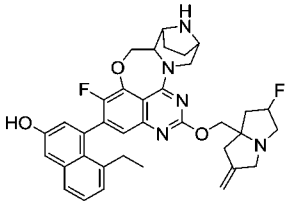
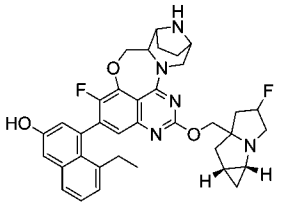
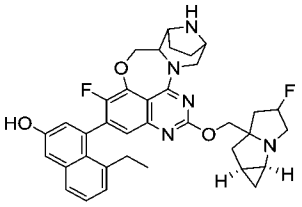
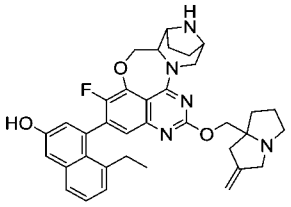
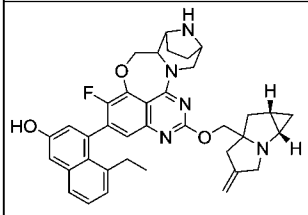
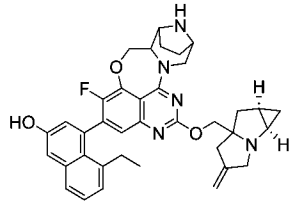
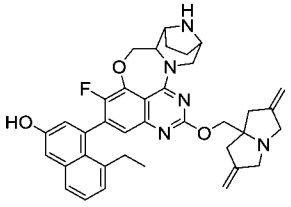
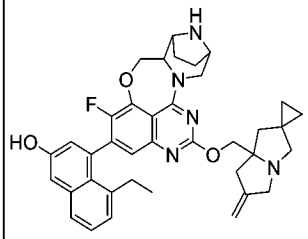
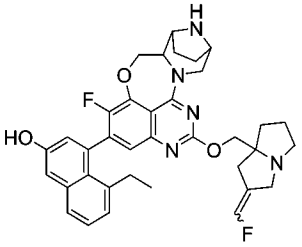
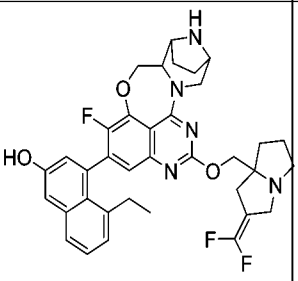
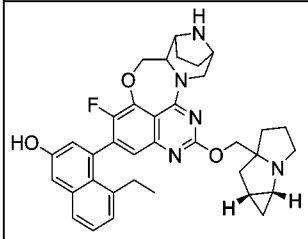
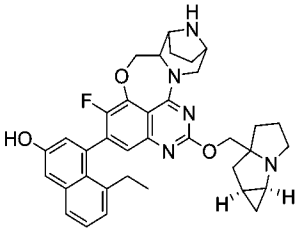
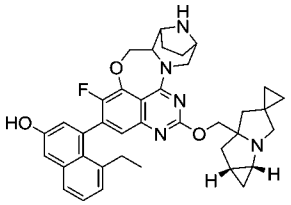
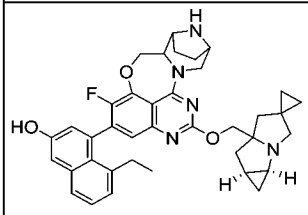
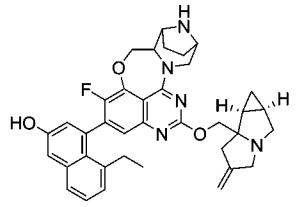
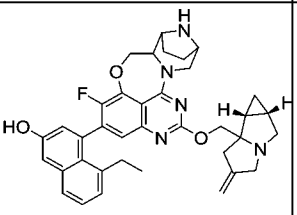
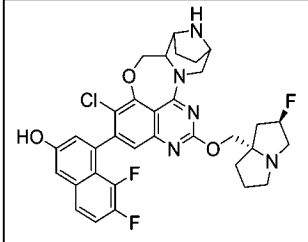
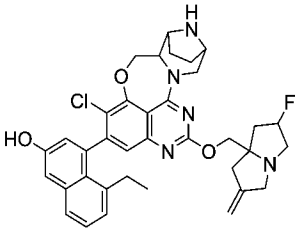
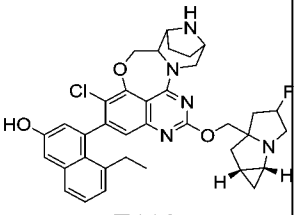
Z748	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50-8.35 (m, 1H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.62-4.50 (m, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 2H), 4.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.02 – 3.83 (m, 2H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.96 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.56 – 2.31 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.02 – 1.86 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.57 (t, J =8.0 Hz, 3H).
Z749	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26- 8.17 (m, 2 H), 7.22- 7.55 (m, 3 H), 5.46 (bs, 1 H), 5.19- 5.15 (m, 1 H), 4.55- 4.49 (m, 1 H), 4.38- 3.76 (m, 5 H), 3.66-

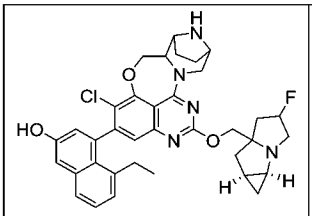
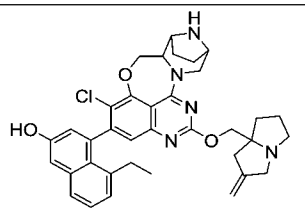
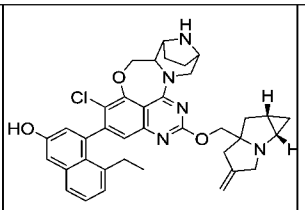
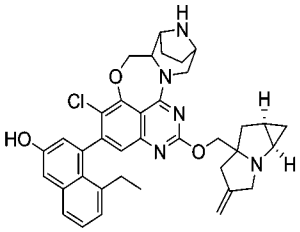
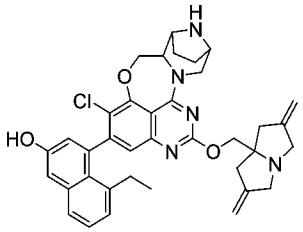
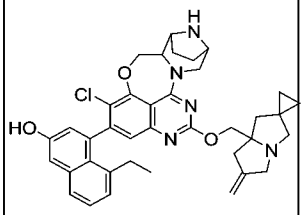
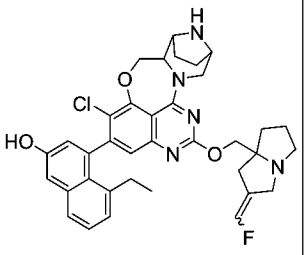
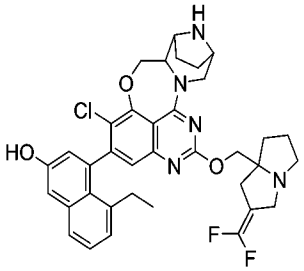
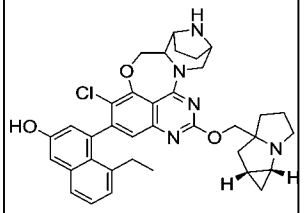
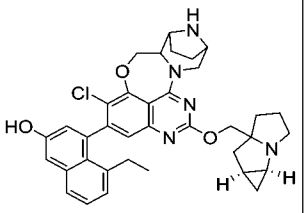
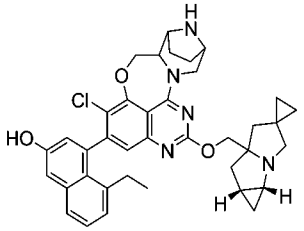
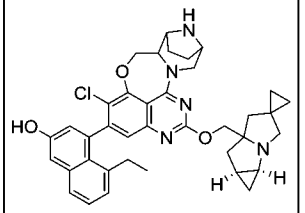
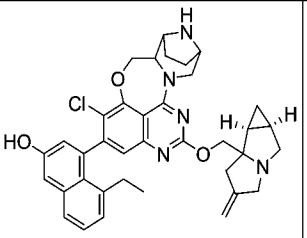
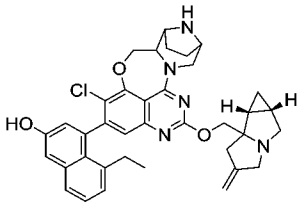
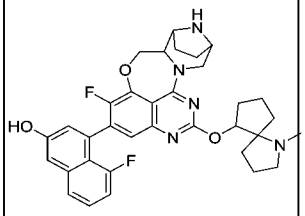
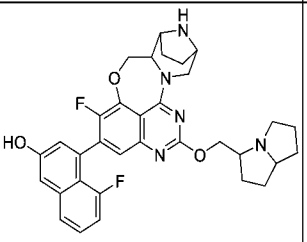
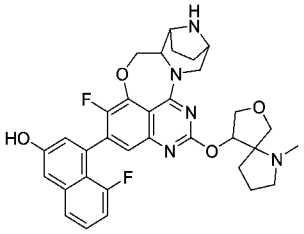
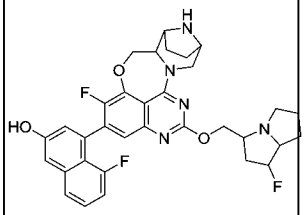
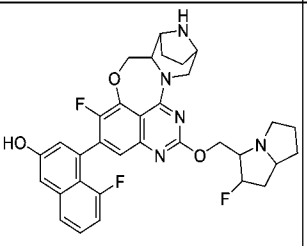
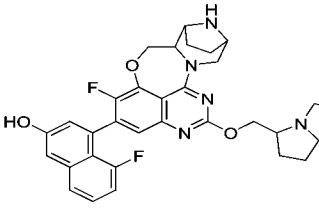
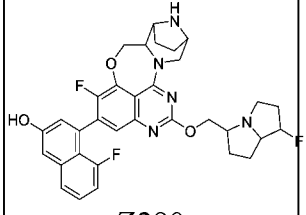
	3.65 (m, 1 H), 3.55- 3.52 (m, 1 H), 3.15- 3.07 (m, 5 H), 1.93- 1.60 (m, 11 H), 1.49- 1.45 (m, 3 H).

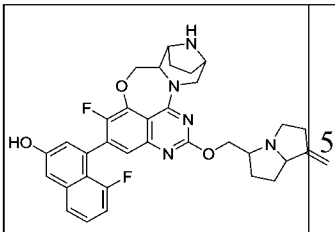
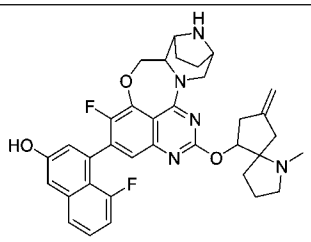
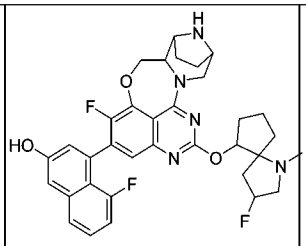
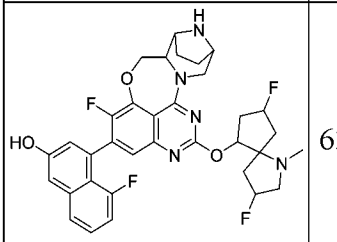
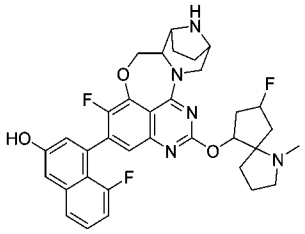
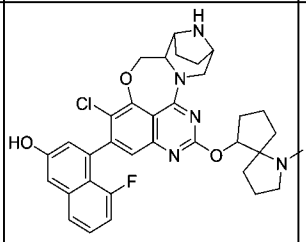
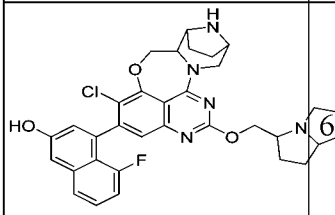
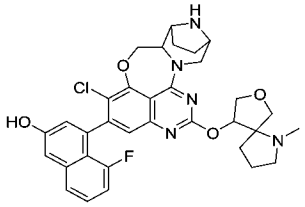
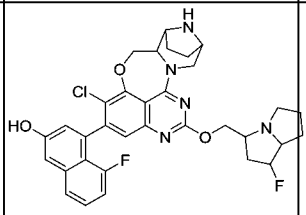
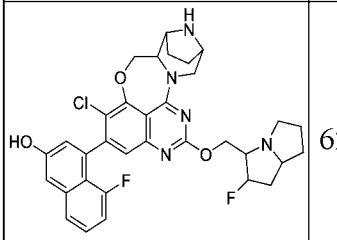
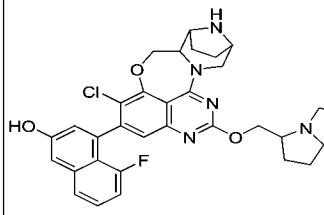
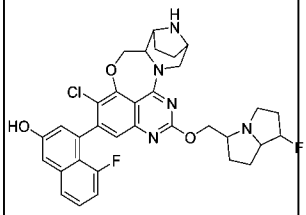
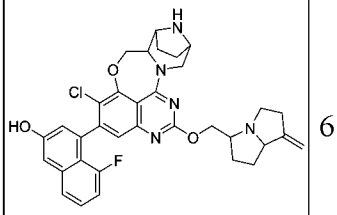
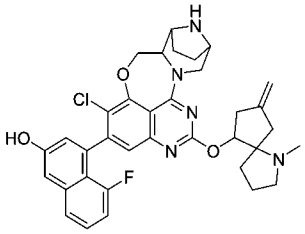
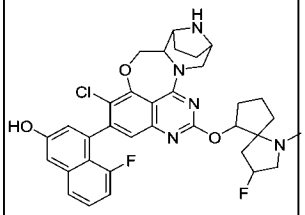
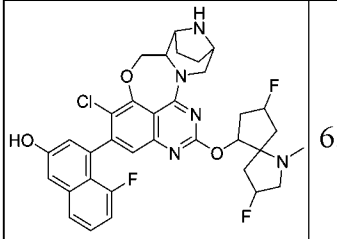
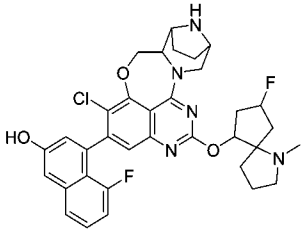
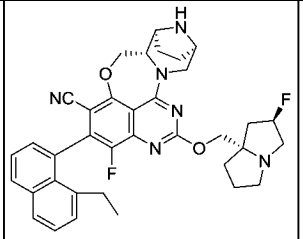
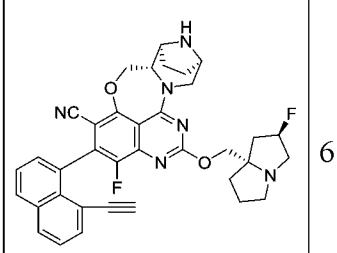
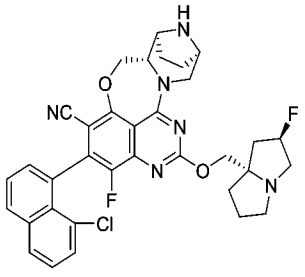
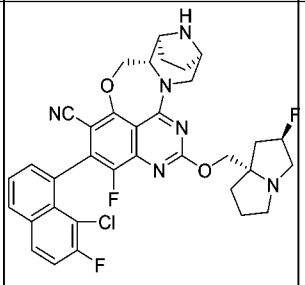
【1513】 表 B 或表 C 化合物分別參照以上實施例的製備方法通過更改部分原料製得。

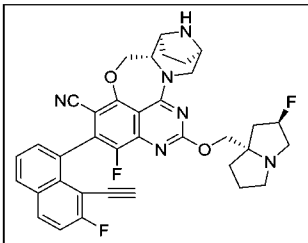
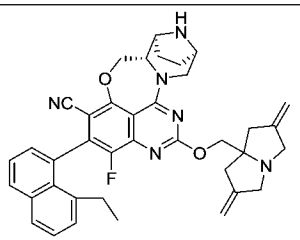
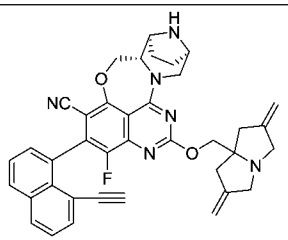
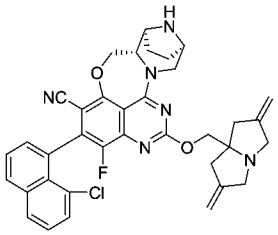
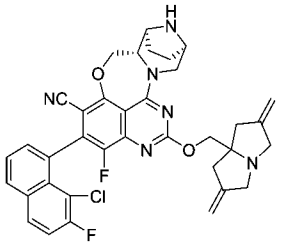
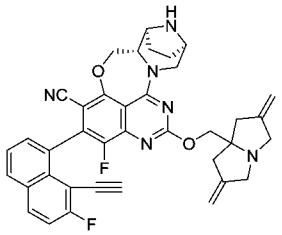
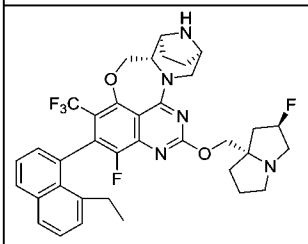
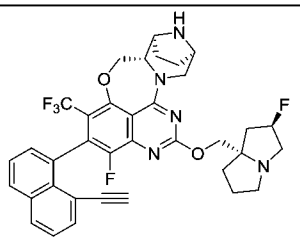
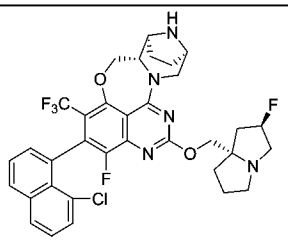
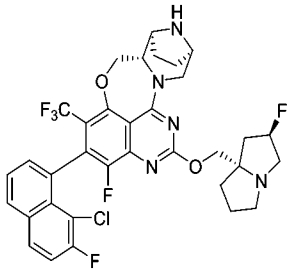
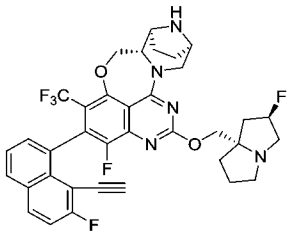
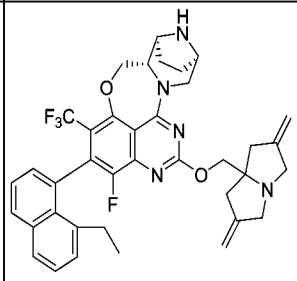
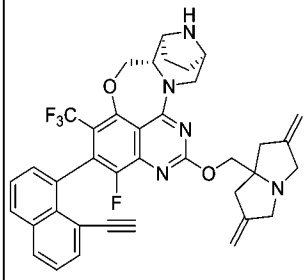
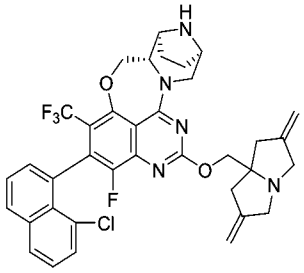
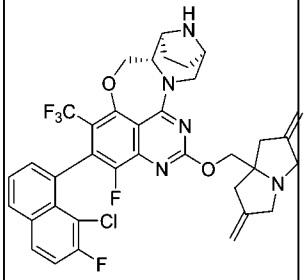
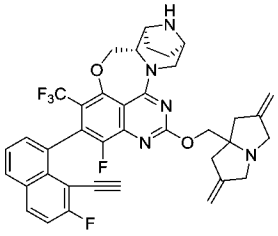
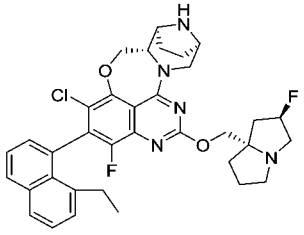
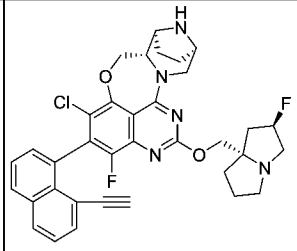
【1514】 表 B

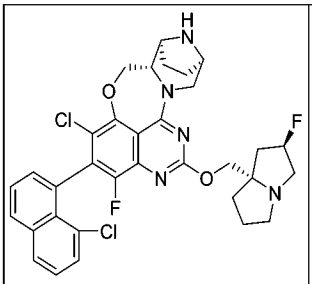
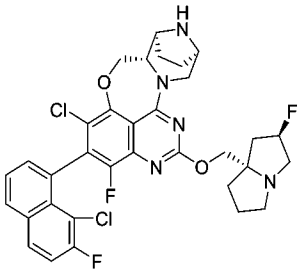
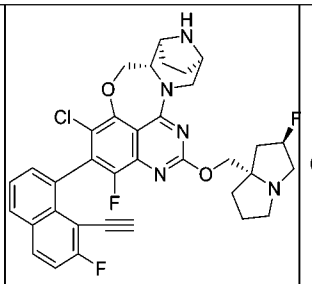
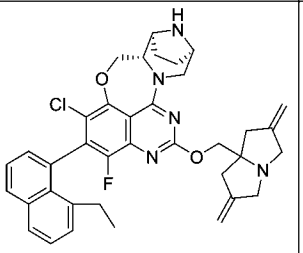
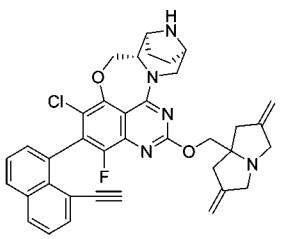
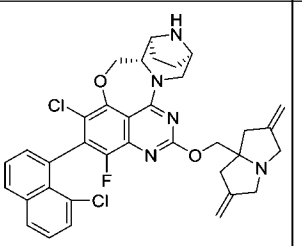
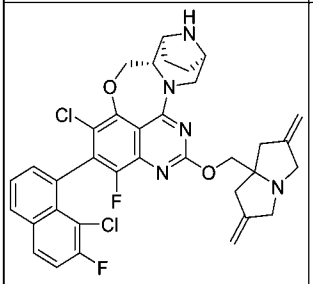
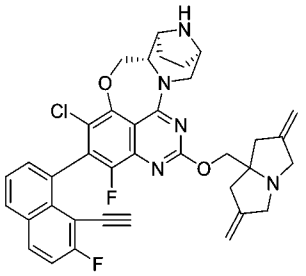
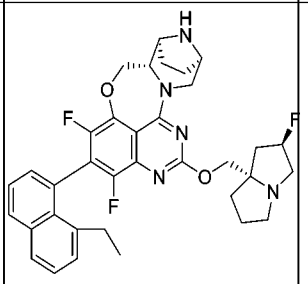
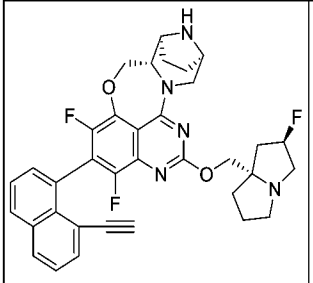
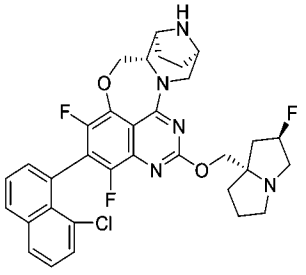
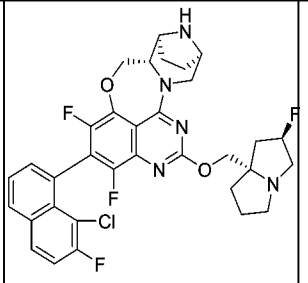
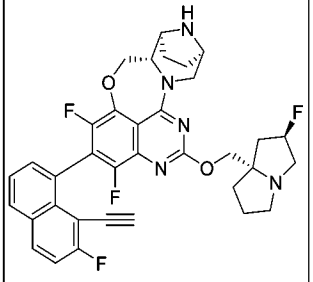
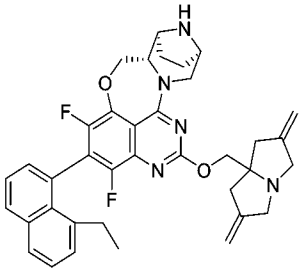
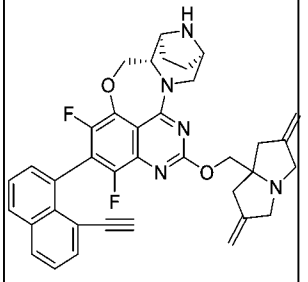
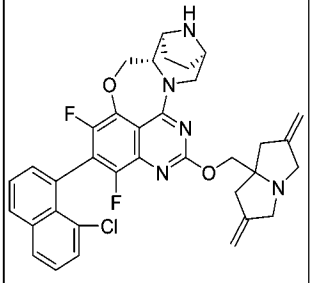
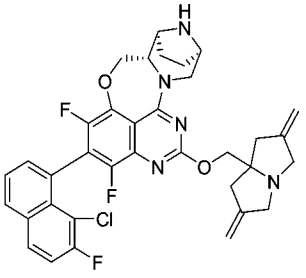
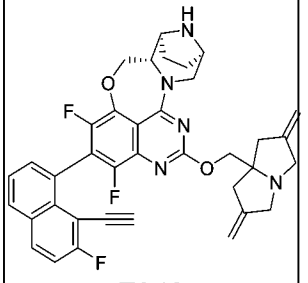
結構和編號	MS [M+H]+	結構和編號	MS [M+H]+	結構和編號	MS [M+H]+
 Z75	555.3	 Z76	555.3	 Z77	571.3
 Z78	620.3	 Z79	620.3	 Z80	620.3
 Z81	634.3	 Z82	626.3	 Z83	644.3
 Z84	608.3	 Z85	608.3	 Z86	634.3
 Z87	634.3	 Z88	620.3	 Z89	620.3

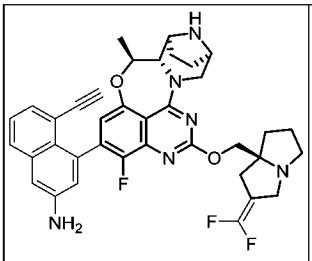
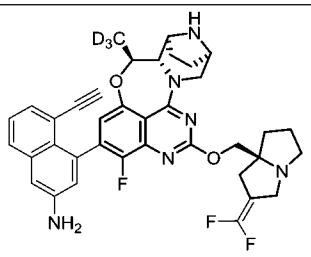
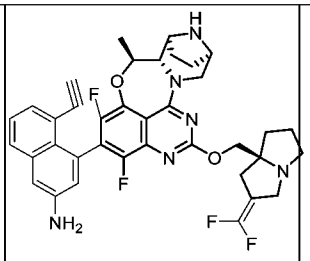
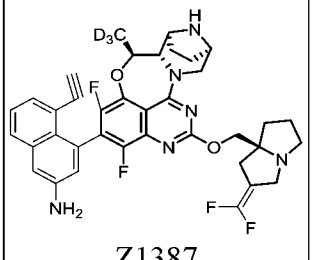
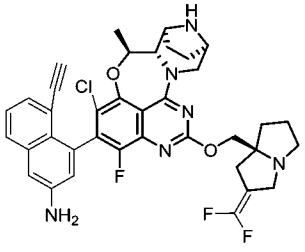
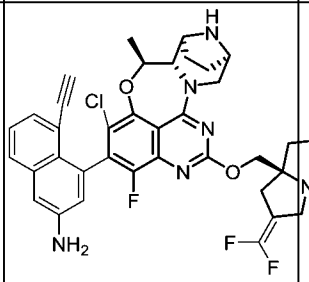
 Z90	622.2	 Z91	604.3	 Z92	626.3
 Z93	626.3	 Z94	626.3	 Z95	608.3
 Z96	620.3	 Z97	620.3	 Z98	620.3
 Z99	634.3	 Z100	626.3	 Z101	644.3
 Z102	608.3	 Z103	608.3	 Z104	634.3
 Z105	634.3	 Z106	620.3	 Z107	620.3
 Z108	638.2	 Z109	642.3	 Z110	642.3

 Z111	642.3	 Z112	624.3	 Z113	636.3
 Z114	636.3	 Z115	636.3	 Z116	650.3
 Z117	642.3	 Z118	660.3	 Z119	624.4
 Z120	624.4	 Z121	650.2	 Z122	650.3
 Z123	636.3	 Z124	636.3	 Z284	600.3
 Z285	586.3	 Z286	602.3	 Z287	604.3
 Z288	604.3	 Z289	604.3	 Z290	604.3

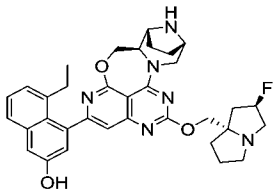
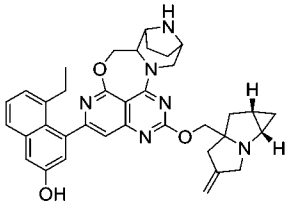
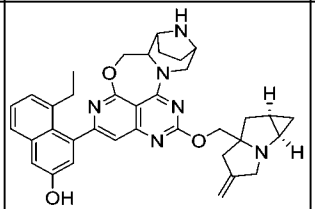
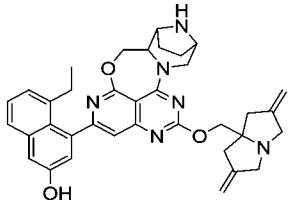
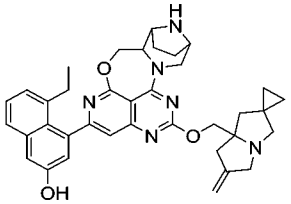
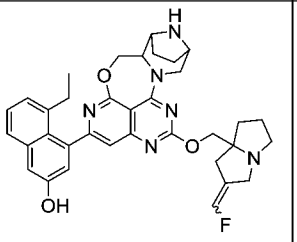
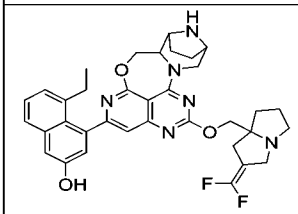
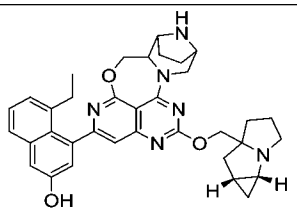
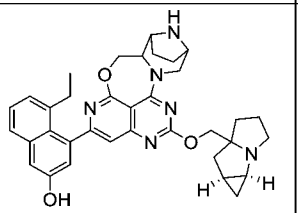
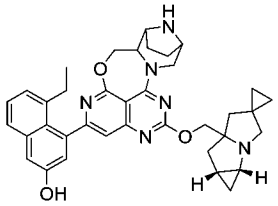
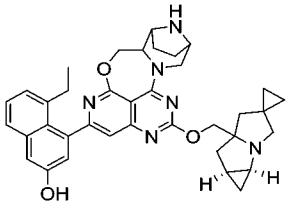
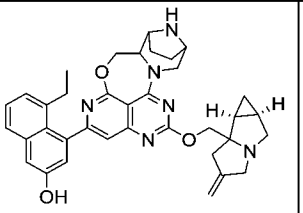
 Z291	598.3	 Z292	612.3	 Z293	618.3
 Z294	636.3	 Z295	618.3	 Z296	616.2
 Z297	602.2	 Z298	618.2	 Z299	620.2
 Z300	620.2	 Z301	620.2	 Z302	620.2
 Z303	614.2	 Z304	628.2	 Z305	634.2
 Z306	652.2	 Z307	634.2	 Z309	623.3
 Z310	619.3	 Z311	629.2	 Z312	647.2

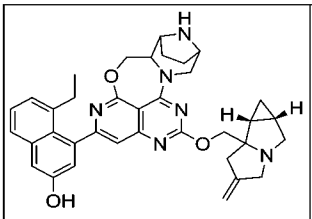
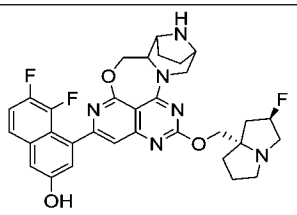
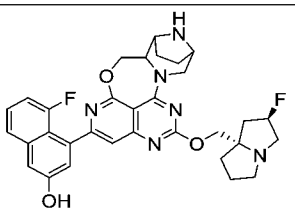
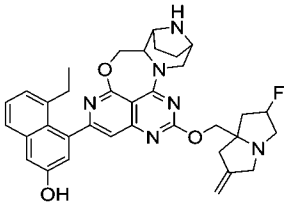
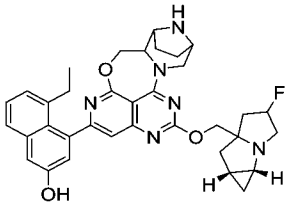
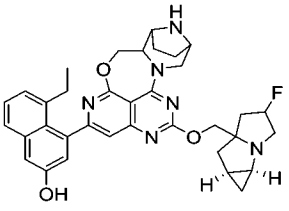
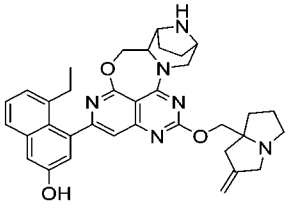
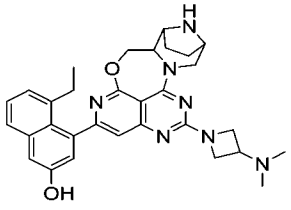
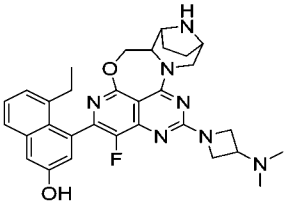
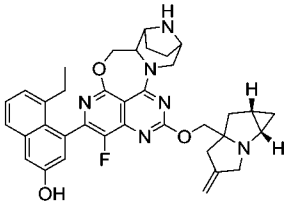
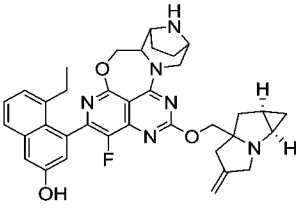
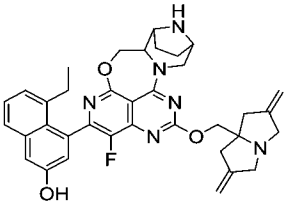
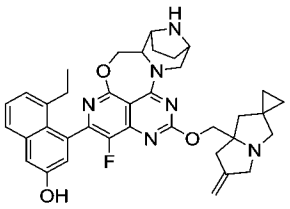
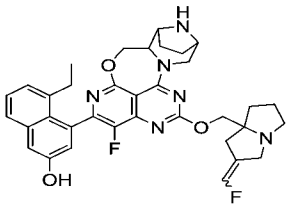
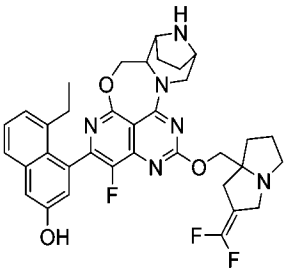
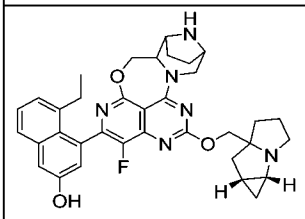
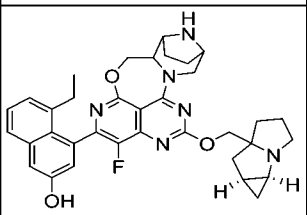
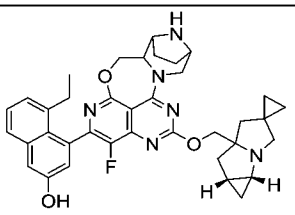
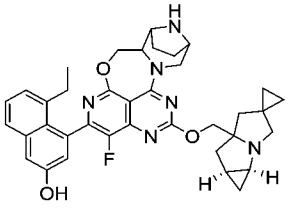
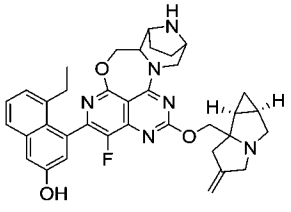
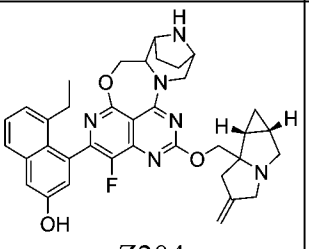
 Z313	637.3	 Z314	629.3	 Z315	625.3
 Z316	635.2	 Z317	653.2	 Z318	643.3
 Z319	666.3	 Z320	662.3	 Z321	672.2
 Z322	690.2	 Z323	680.2	 Z324	672.3
 Z325	668.3	 Z326	678.2	 Z327	696.2
 Z328	686.3	 Z329	632.3	 Z330	628.2

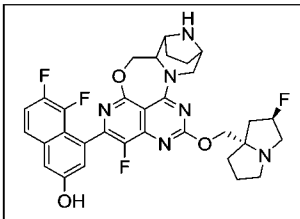
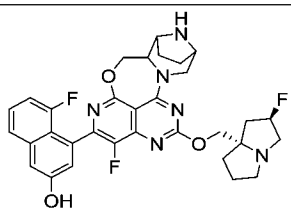
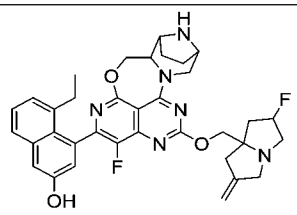
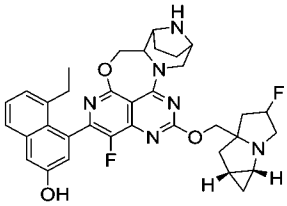
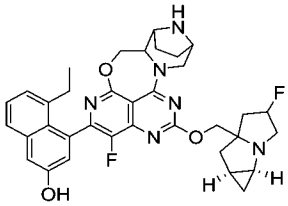
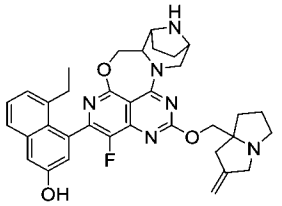
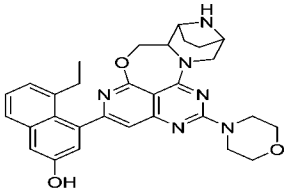
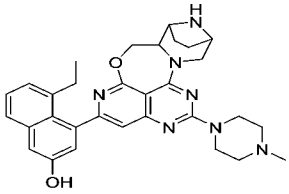
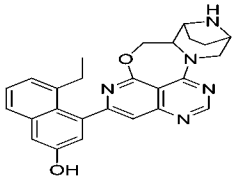
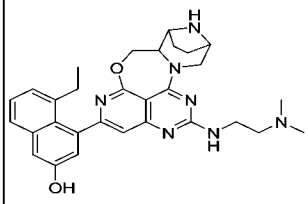
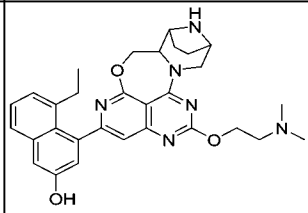
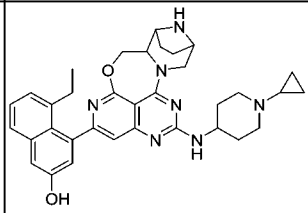
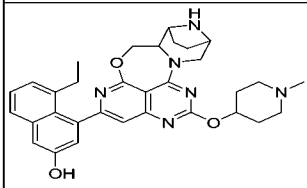
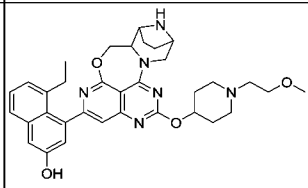
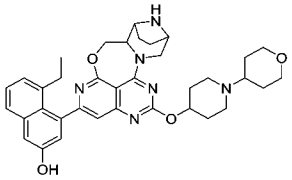
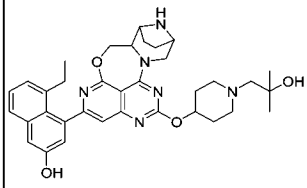
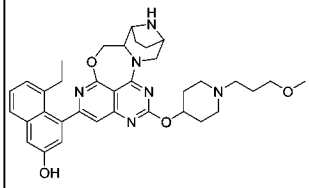
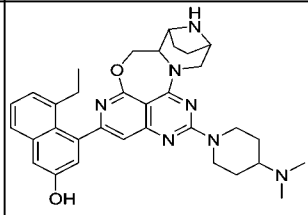
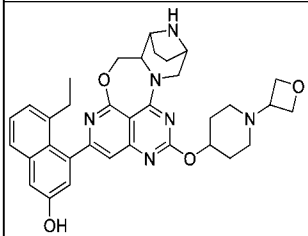
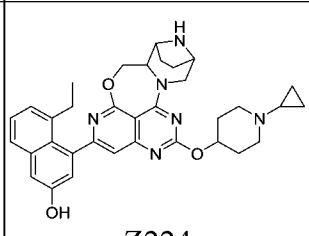
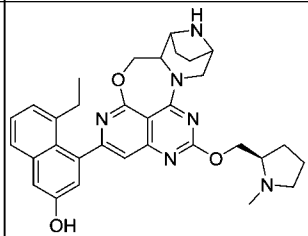
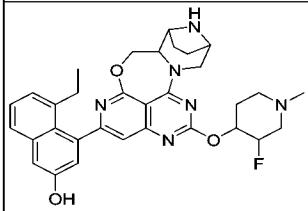
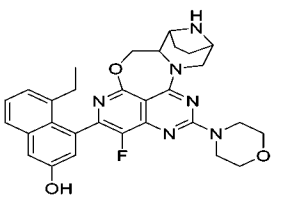
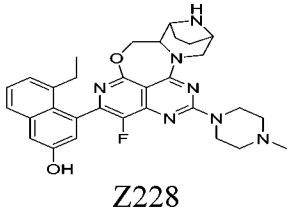
 Z331	638.2	 Z332	656.2	 Z333	646.2
 Z334	638.3	 Z335	634.2	 Z336	644.2
 Z337	662.2	 Z338	652.2	 Z339	616.3
 Z340	612.3	 Z341	622.2	 Z342	640.2
 Z343	630.2	 Z344	622.3	 Z345	618.3
 Z346	628.2	 Z347	646.2	 Z348	636.3

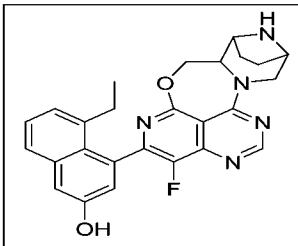
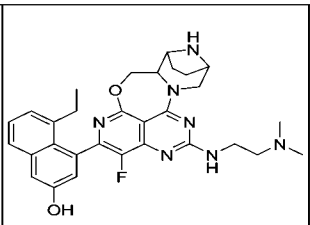
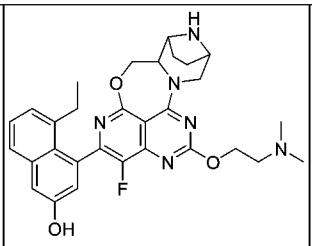
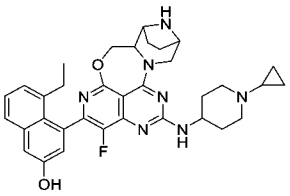
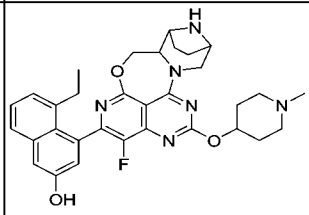
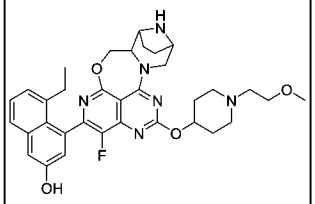
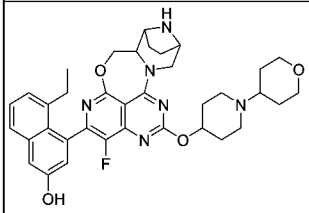
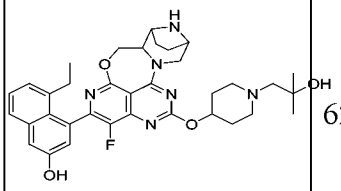
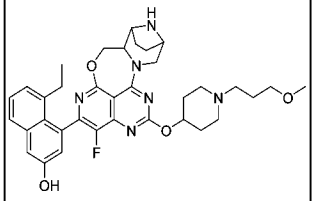
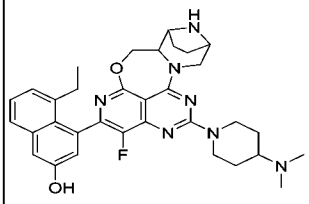
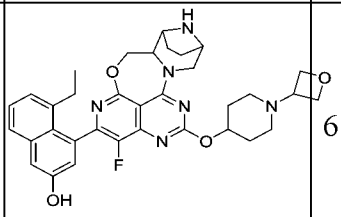
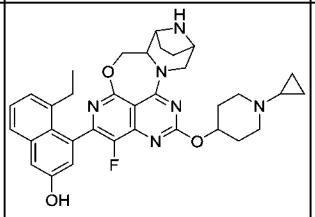
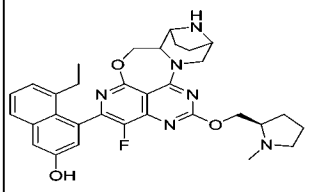
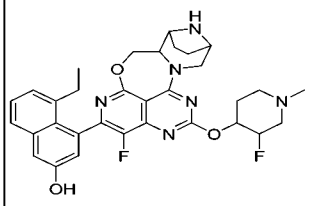
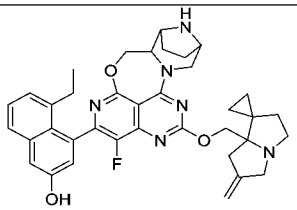
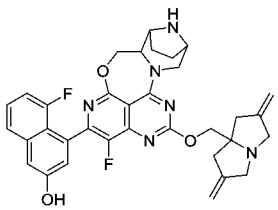
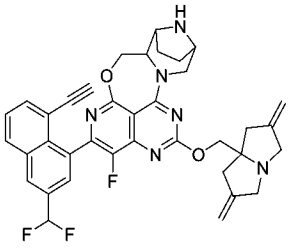
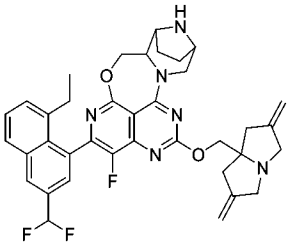
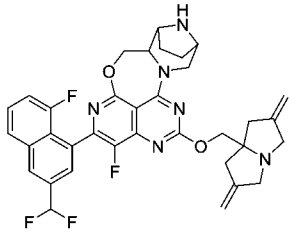
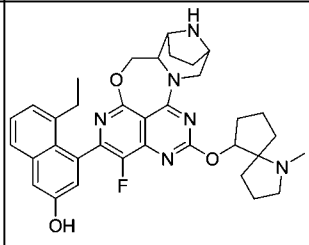
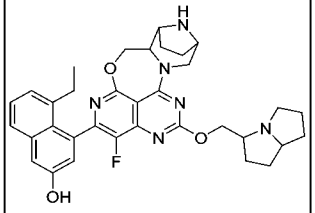
 Z1384	653.3	 Z1385	656.3	 Z1386	671.3
 Z1387	674.3	 Z1388	687.2	 Z1389	690.2

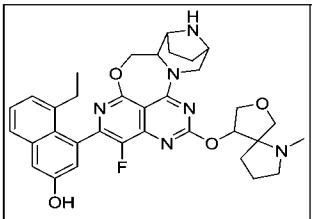
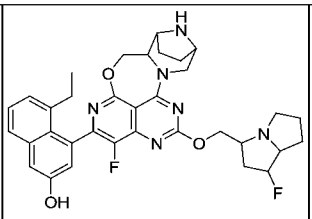
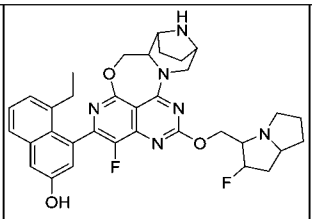
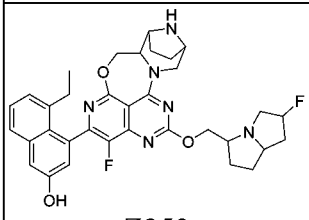
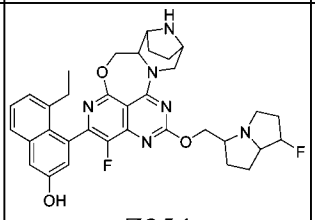
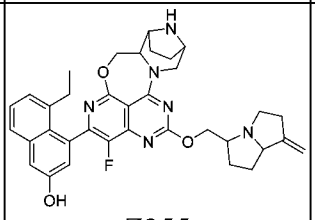
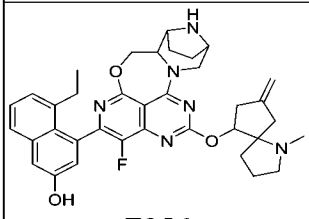
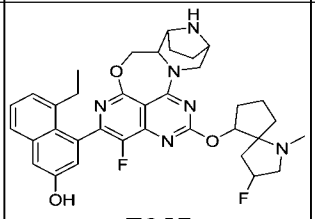
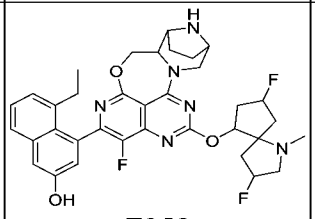
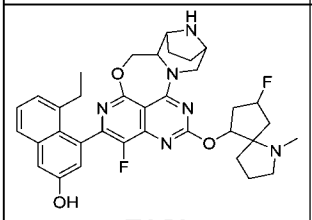
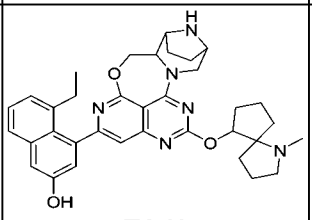
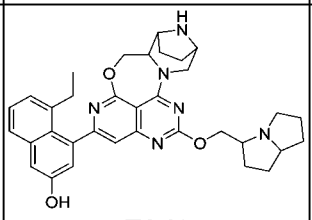
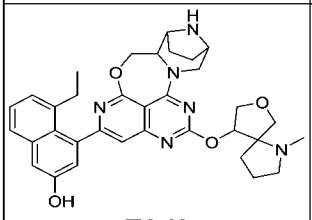
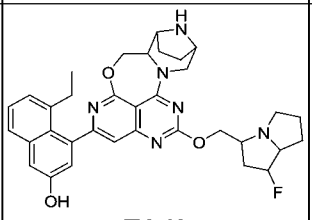
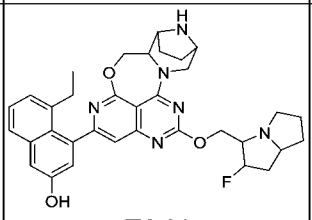
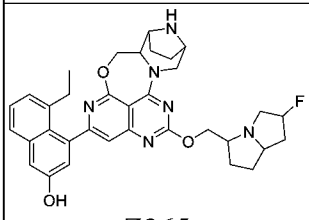
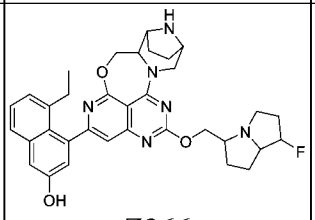
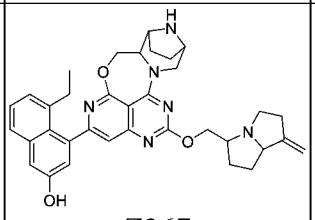
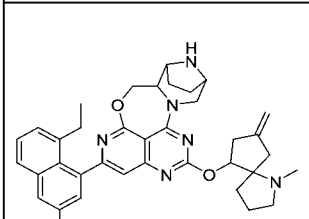
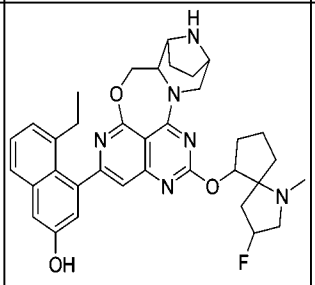
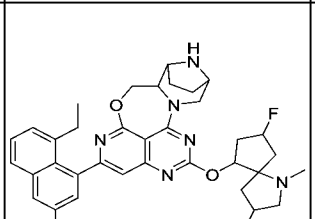
【1515】 表 C

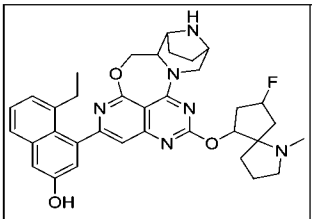
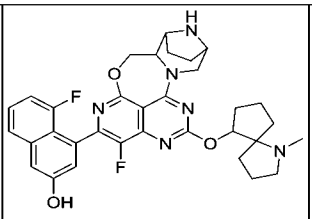
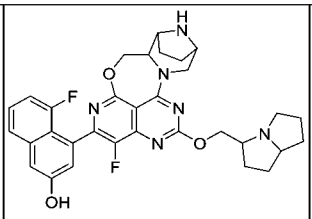
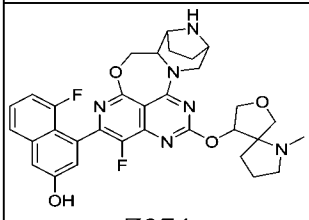
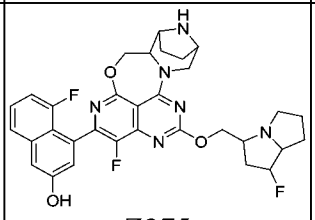
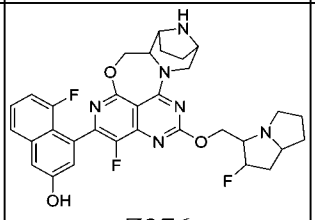
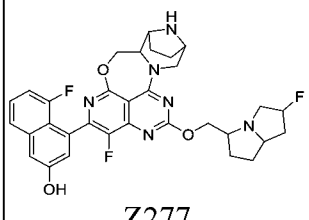
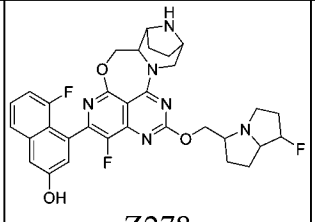
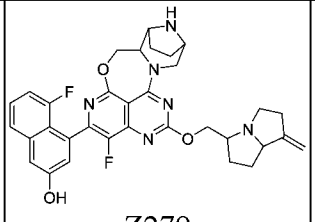
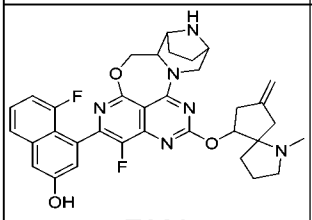
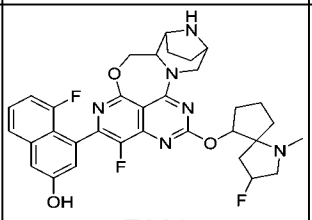
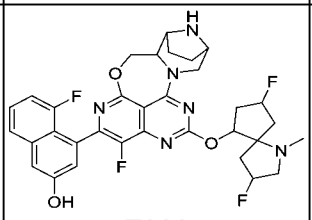
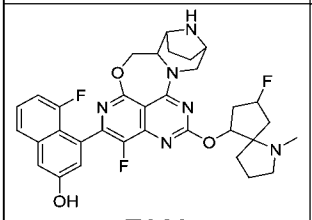
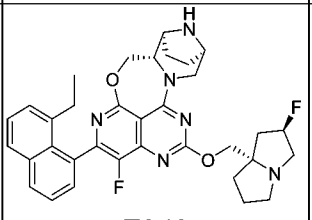
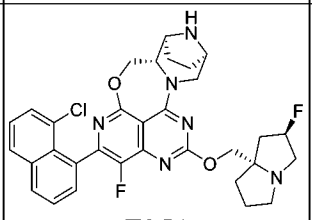
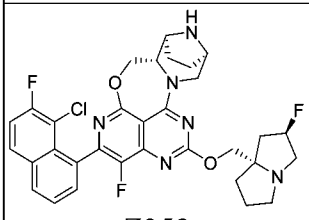
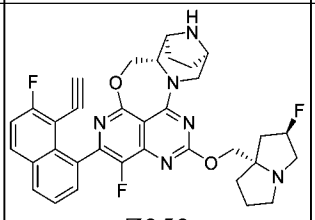
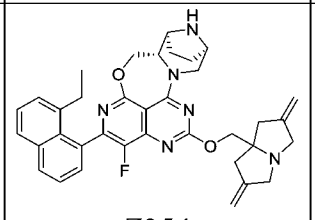
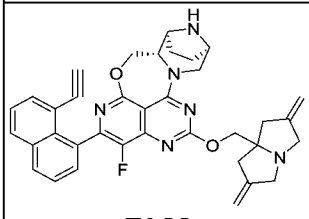
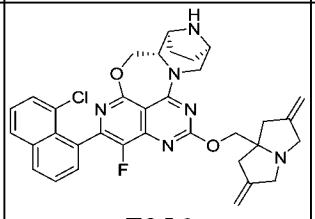
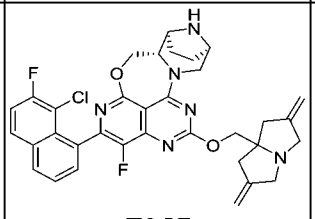
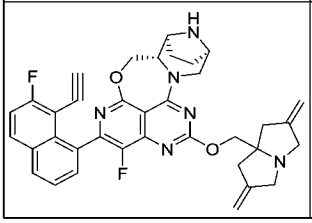
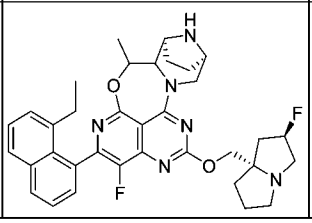
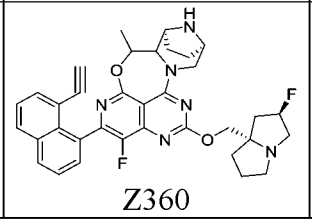
結構和編號	MS [M+H]+	結構和編號	MS [M+H]+	結構和編號	MS [M+H]+
 Z172	597.3	 Z173	603.3	 Z174	603.3
 Z175	603.3	 Z176	617.3	 Z177	609.3
 Z178	627.3	 Z179	591.3	 Z180	591.3
 Z181	617.3	 Z182	617.3	 Z183	603.3

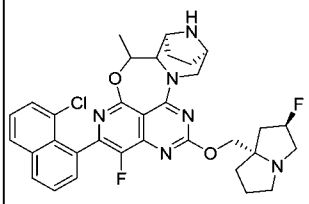
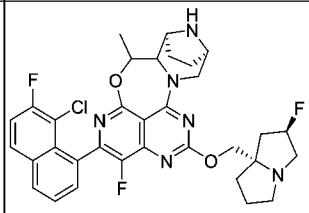
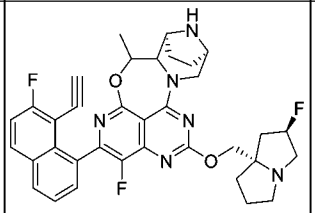
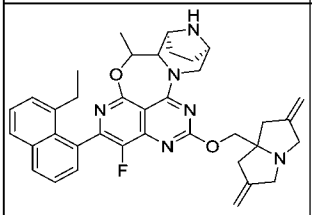
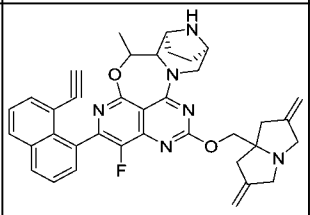
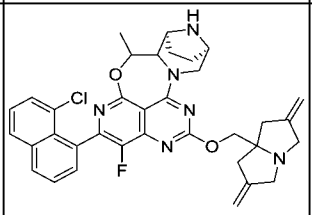
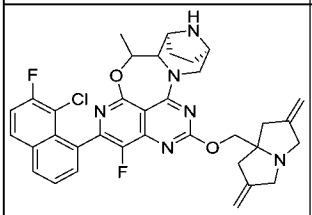
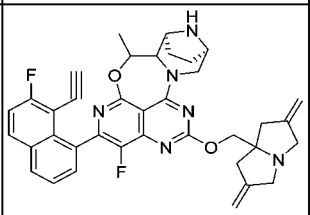
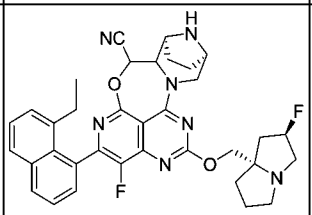
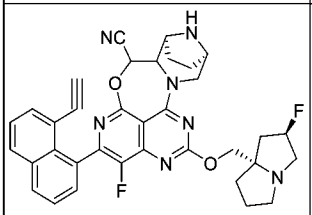
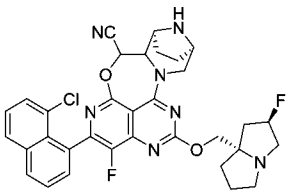
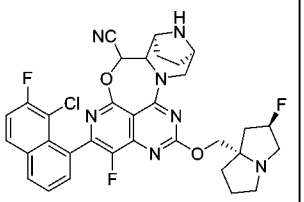
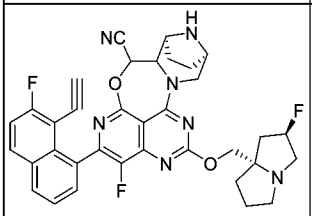
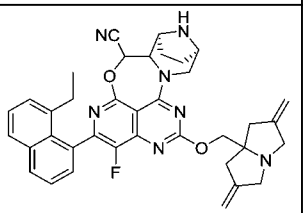
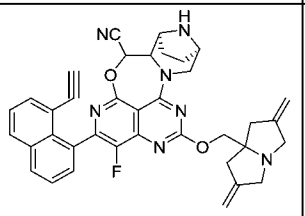
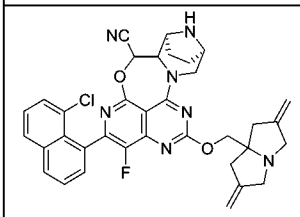
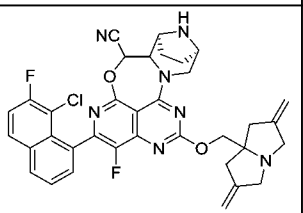
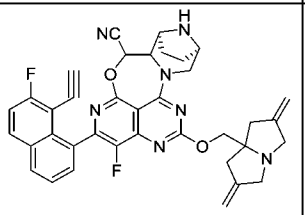
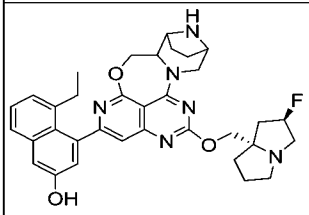
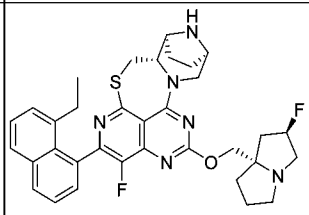
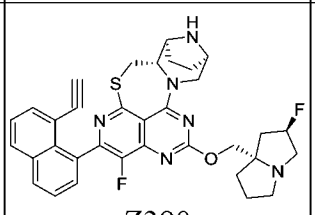
 Z184	603.3	 Z185	605.2	 Z186	587.3
 Z187	609.3	 Z188	609.3	 Z189	609.3
 Z190	591.3	 Z191	538.3	 Z192	556.3
 Z193	621.3	 Z194	621.3	 Z195	621.3
 Z196	635.3	 Z197	637.3	 Z198	645.3
 Z199	609.3	 Z200	609.3	 Z201	635.3
 Z202	635.3	 Z203	621.3	 Z204	621.3

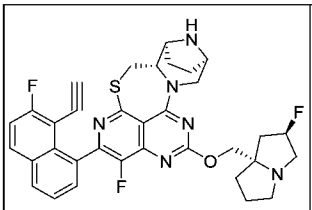
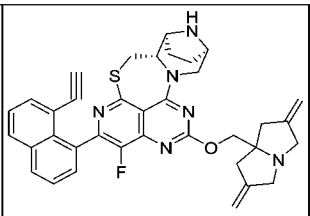
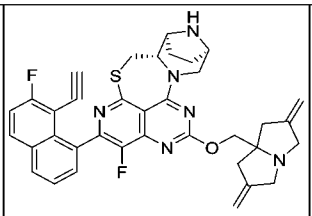
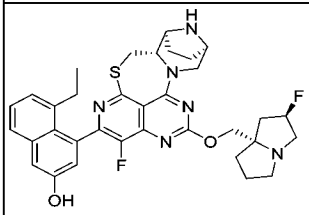
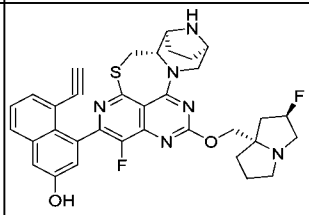
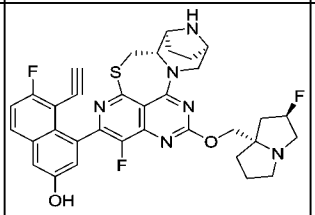
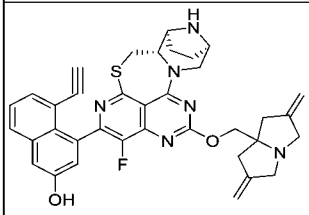
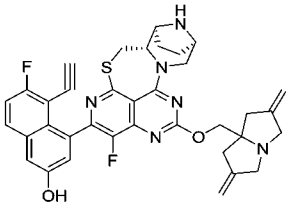
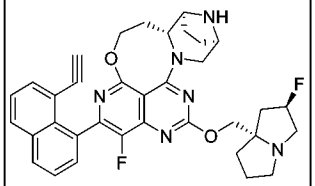
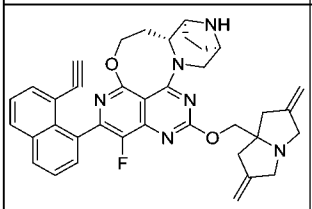
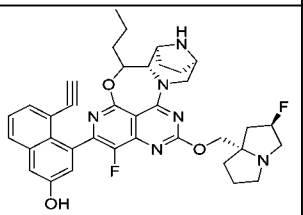
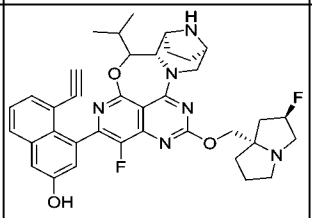
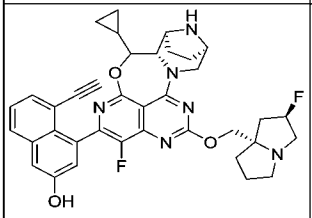
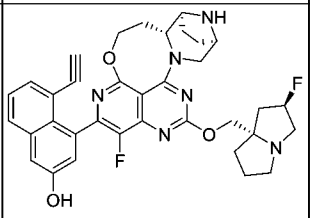
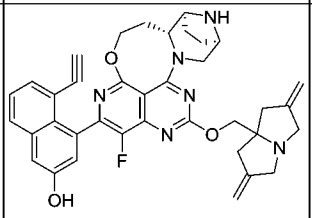
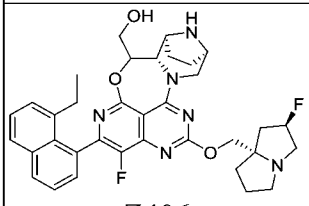
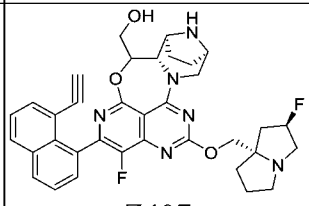
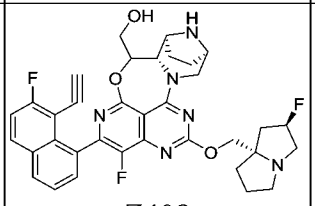
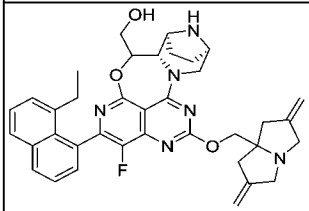
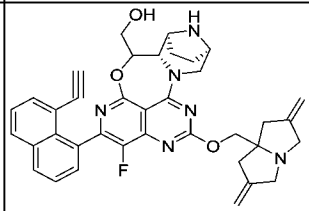
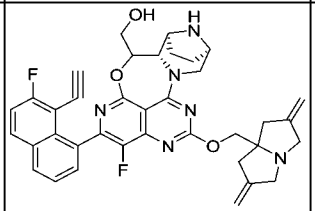
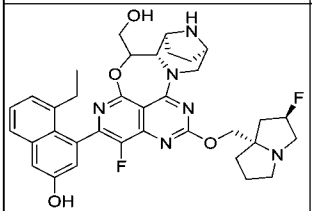
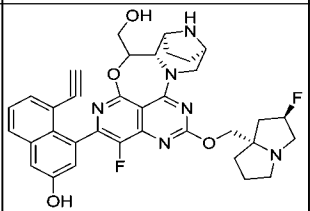
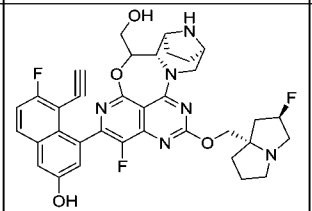
 Z205	623.2	 Z206	605.2	 Z207	627.3
 Z208	627.3	 Z209	627.3	 Z210	609.3
 Z211	525.3	 Z212	538.3	 Z213	440.2
 Z214	526.3	 Z215	527.3	 Z216	578.3
 Z217	553.3	 Z218	597.3	 Z219	623.3
 Z220	611.3	 Z221	611.3	 Z222	566.3
 Z223	595.3	 Z224	579.3	 Z225	553.3
 Z226	571.3	 Z227	543.2	 Z228	556.3

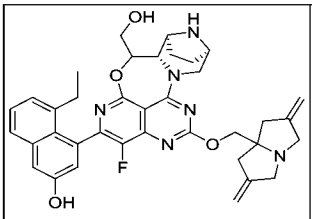
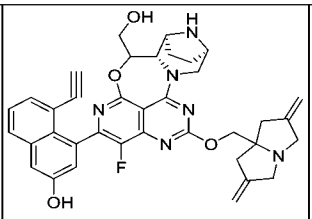
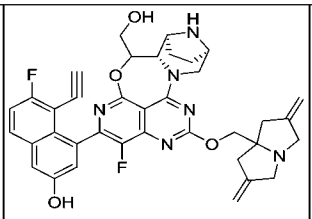
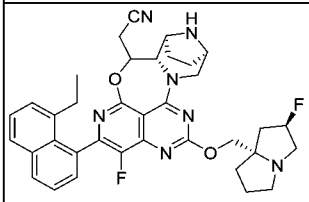
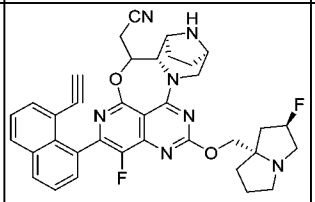
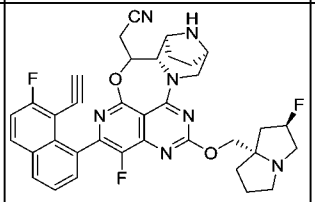
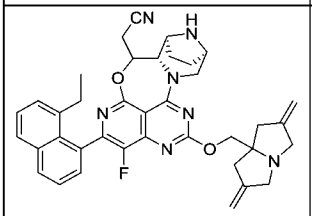
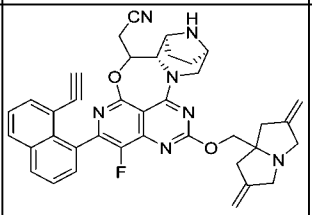
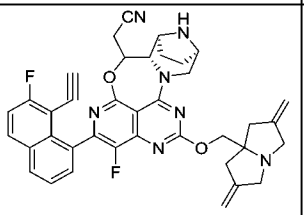
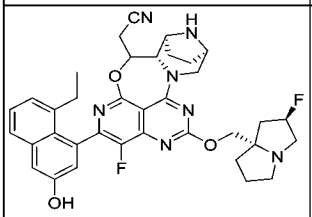
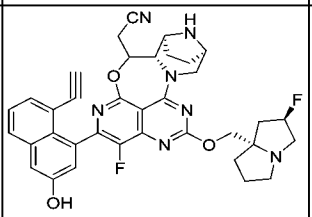
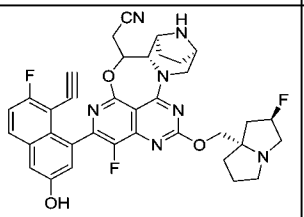
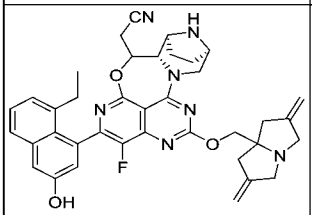
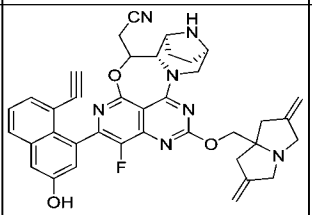
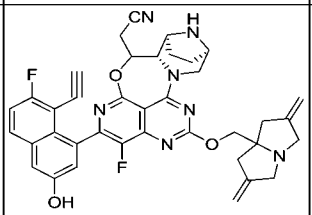
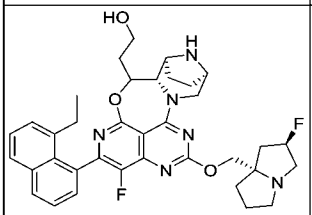
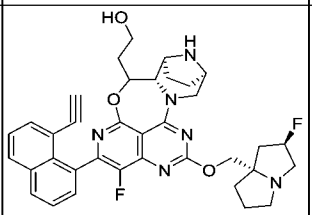
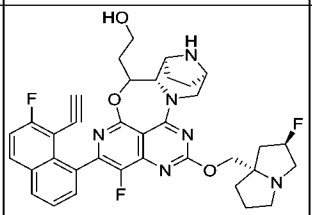
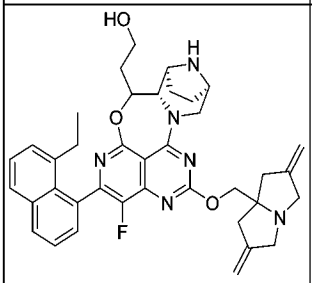
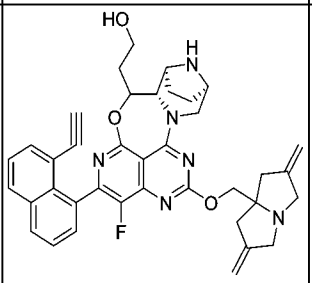
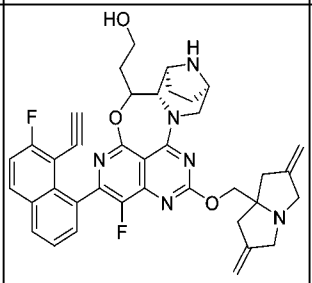
 Z229	458.2	 Z230	544.3	 Z231	545.3
 Z232	596.3	 Z233	571.3	 Z234	615.3
 Z235	641.3	 Z236	629.3	 Z237	629.3
 Z238	584.3	 Z239	613.3	 Z240	597.3
 Z241	571.3	 Z242	589.3	 Z243	635.1
 Z244	611.3	 Z245	651.3	 Z246	655.3
 Z247	645.3	 Z248	611.3	 Z249	597.3

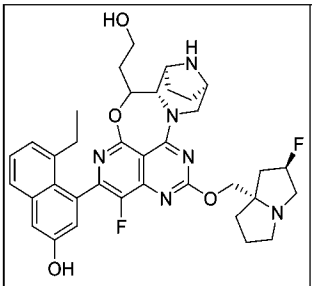
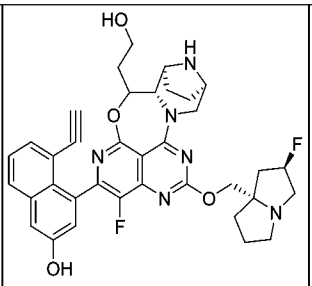
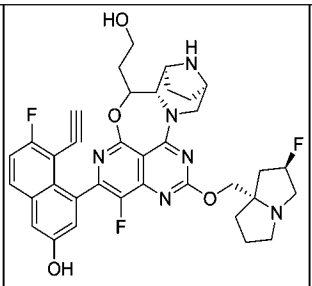
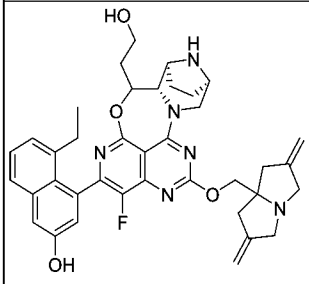
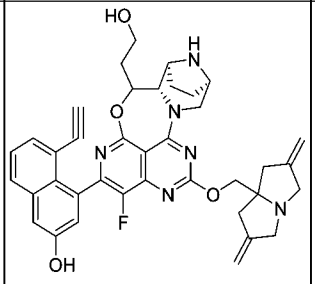
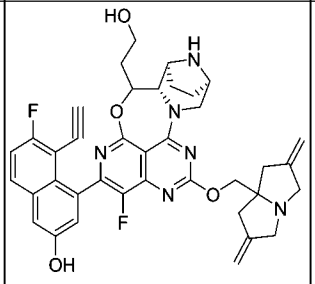
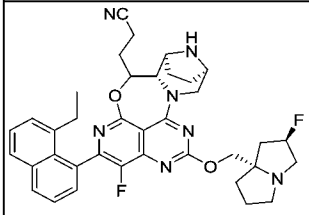
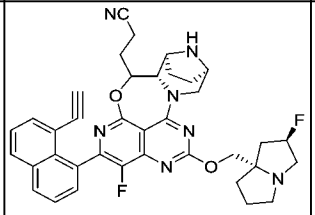
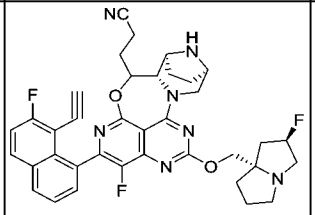
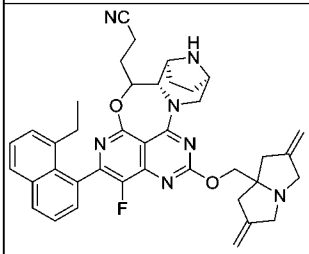
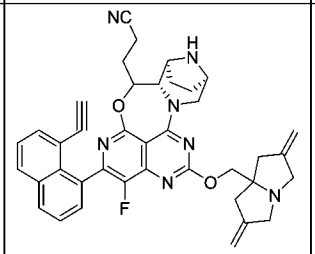
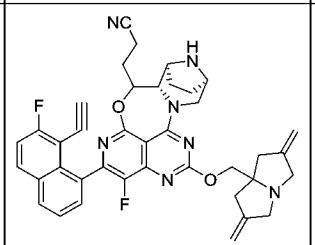
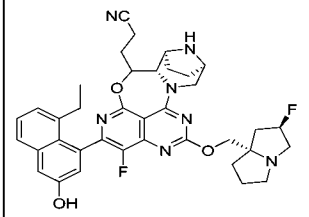
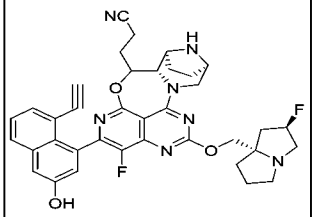
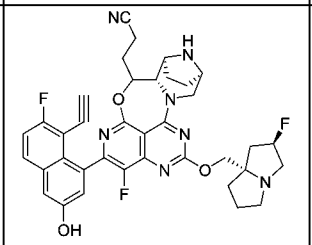
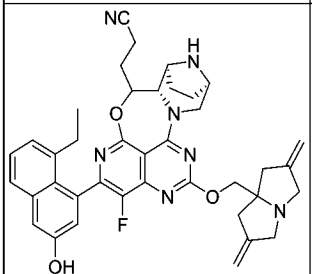
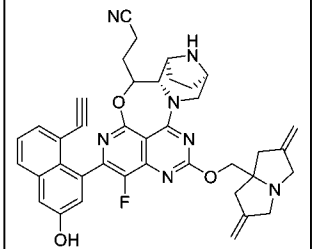
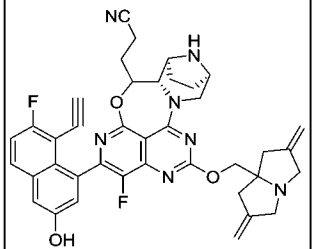
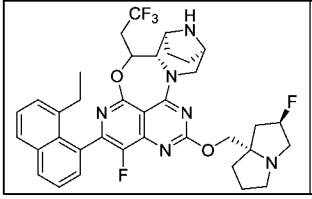
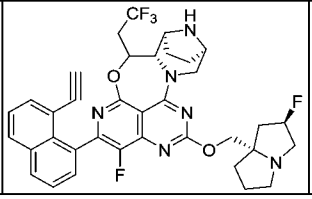
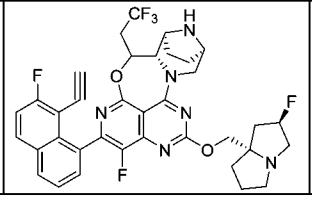
 Z250	613.3	 Z251	615.3	 Z252	615.3
 Z253	615.3	 Z254	615.3	 Z255	609.3
 Z256	623.3	 Z257	629.3	 Z258	647.3
 Z259	629.3	 Z260	593.3	 Z261	579.3
 Z262	595.3	 Z263	597.3	 Z264	597.3
 Z265	597.3	 Z266	597.3	 Z267	591.3
 Z268	605.3	 Z269	611.3	 Z270	629.3

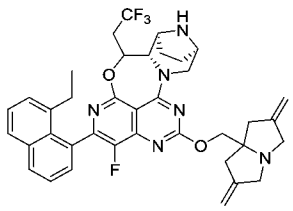
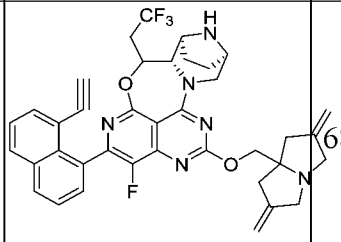
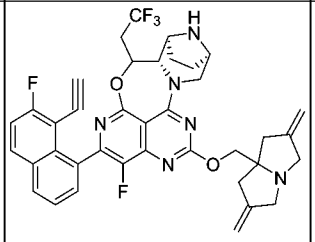
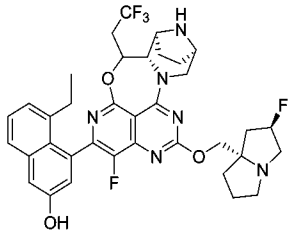
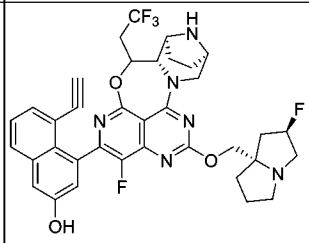
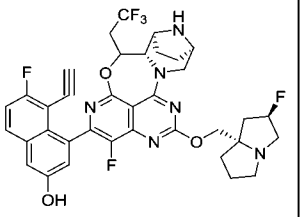
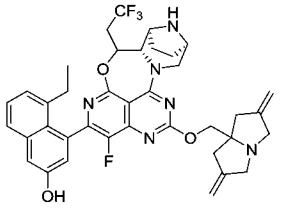
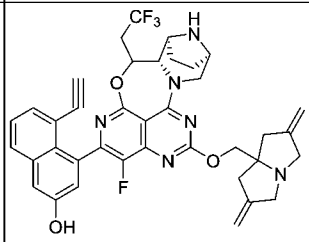
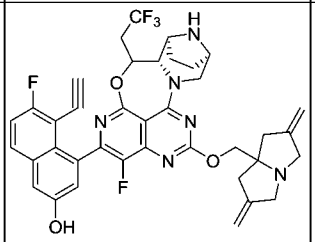
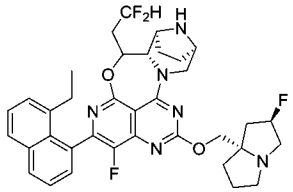
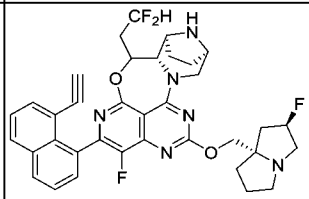
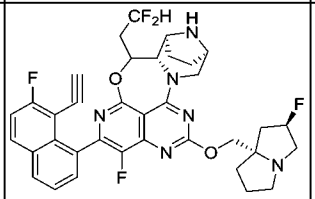
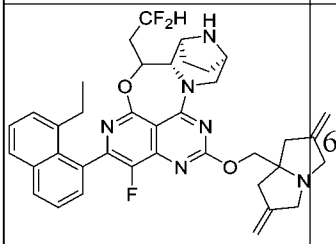
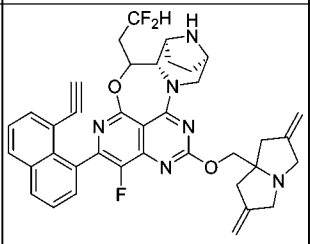
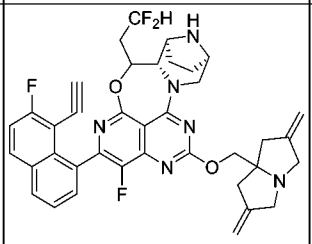
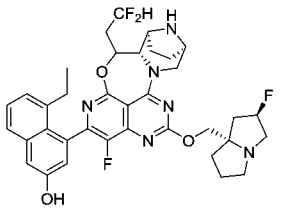
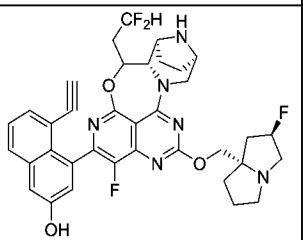
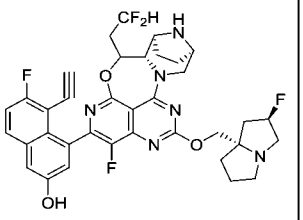
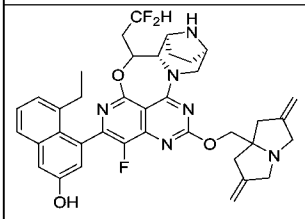
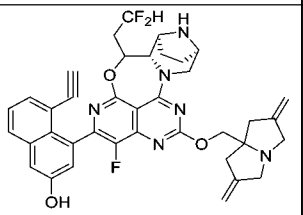
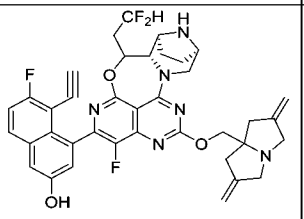
 Z271	611.3	 Z272	601.3	 Z273	587.3
 Z274	603.3	 Z275	605.2	 Z276	605.2
 Z277	605.2	 Z278	605.2	 Z279	599.3
 Z280	613.3	 Z281	619.3	 Z282	637.3
 Z283	619.3	 Z349	599.3	 Z351	605.2
 Z352	623.2	 Z353	613.3	 Z354	605.3
 Z355	601.3	 Z356	611.2	 Z357	629.2
	619.3		613.3	 Z360	609.3

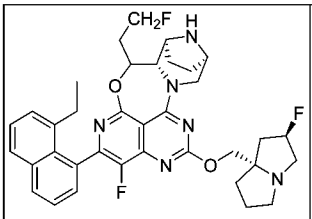
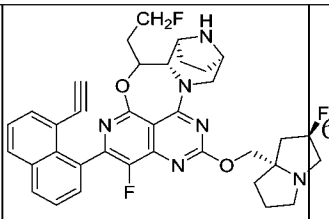
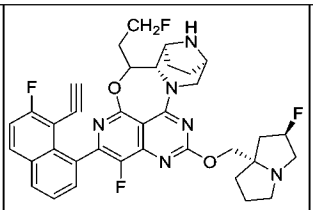
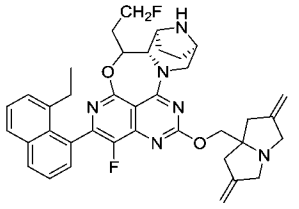
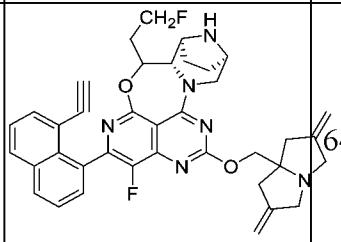
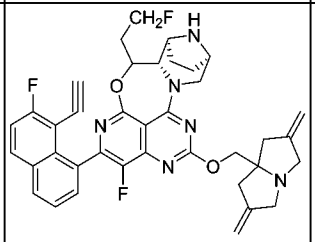
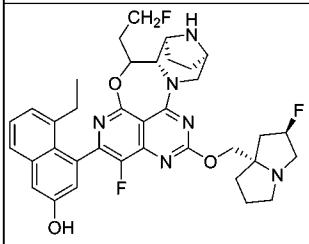
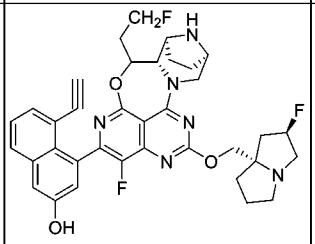
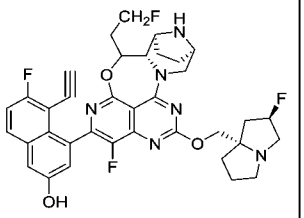
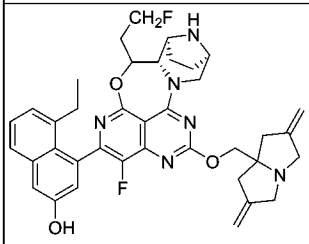
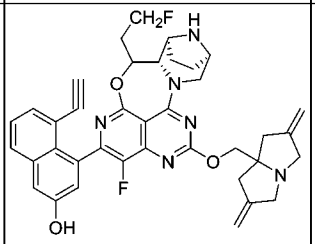
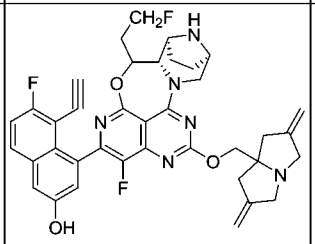
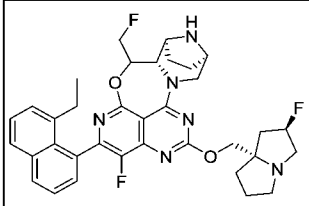
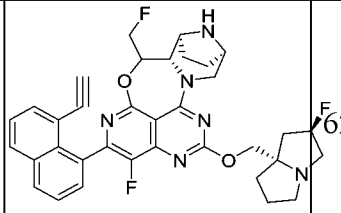
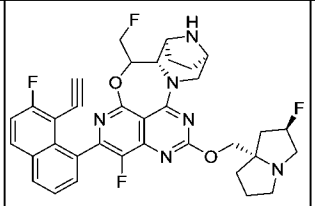
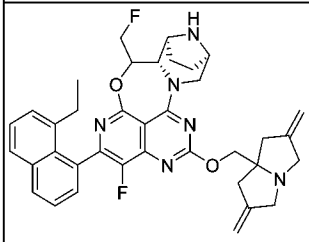
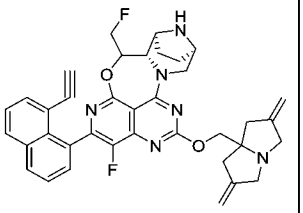
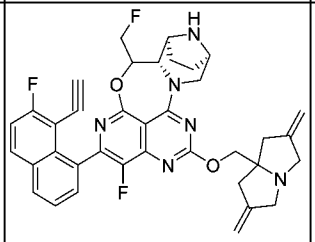
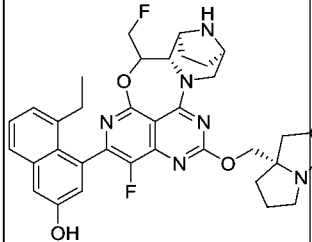
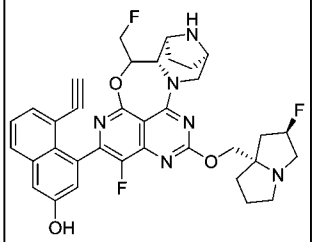
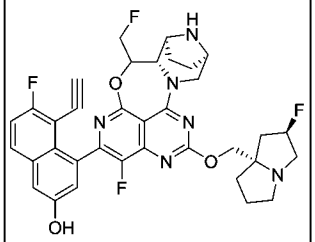
Z358		Z359			
 Z361	619.2	 Z362	637.2	 Z363	627.3
 Z364	619.3	 Z365	615.3	 Z366	625.2
 Z367	643.2	 Z368	633.3	 Z369	624.3
 Z370	620.3	 Z371	630.2	 Z372	648.2
 Z373	638.2	 Z374	630.3	 Z375	626.3
 Z376	636.2	 Z377	654.2	 Z378	644.3
 Z379	597.3	 Z389	615.3	 Z390	611.2

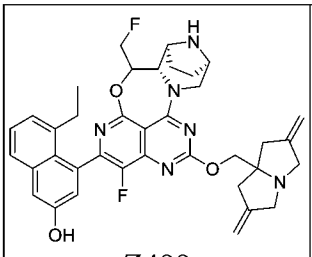
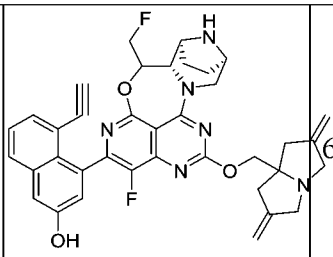
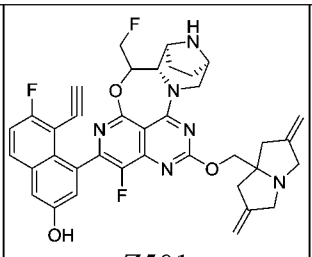
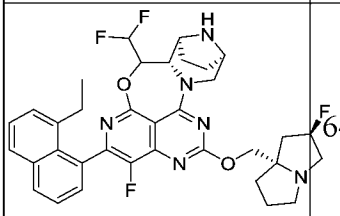
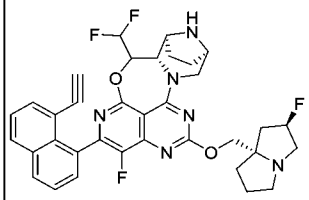
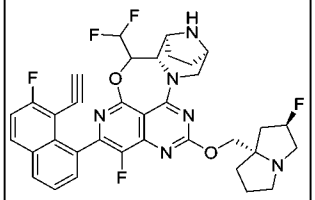
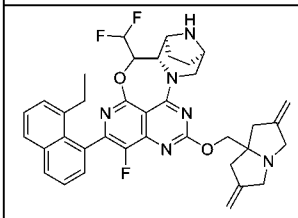
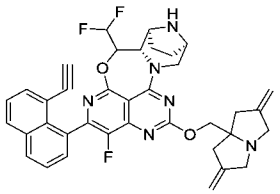
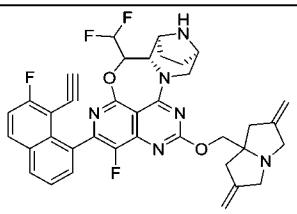
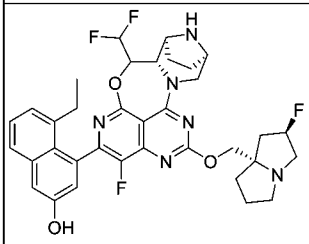
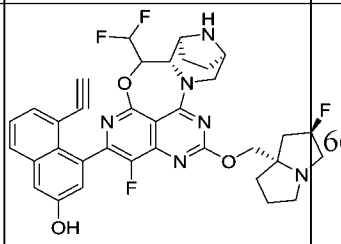
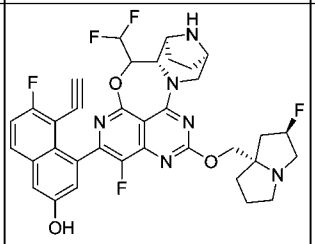
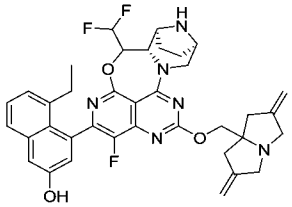
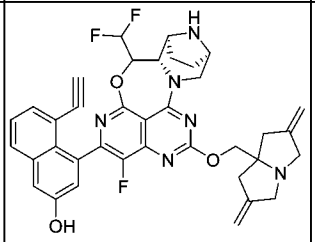
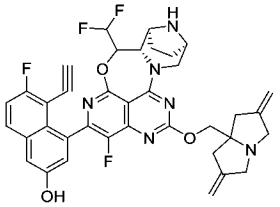
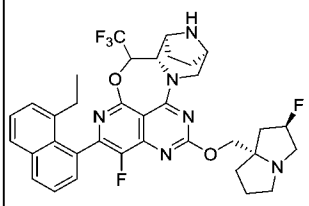
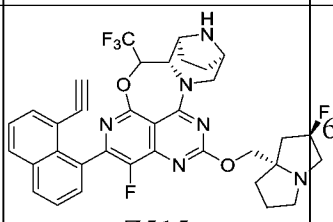
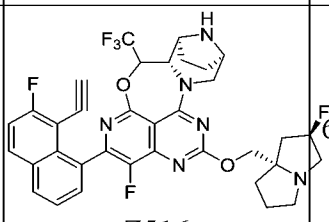
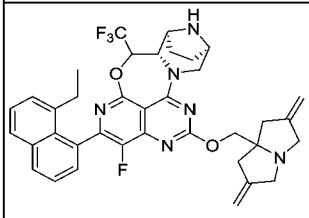
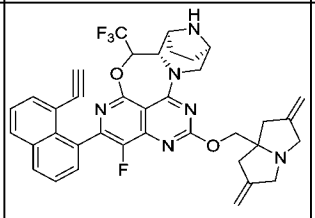
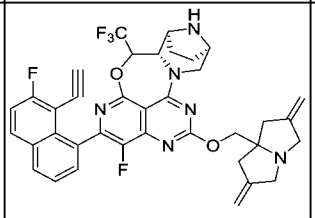
 Z391	629.2	 Z392	617.2	 Z393	635.2
 Z394	631.3	 Z395	627.2	 Z396	645.2
 Z397	633.2	 Z398	651.2	 Z399	609.3
 Z400	615.3	 Z401	653.3	 Z402	653.3
 Z403	651.3	 Z404	625.3	 Z405	631.3
 Z406	629.3	 Z407	625.3	 Z408	643.3
 Z409	635.3	 Z410	631.3	 Z411	649.3
 Z412	645.3	 Z413	641.3	 Z414	659.3

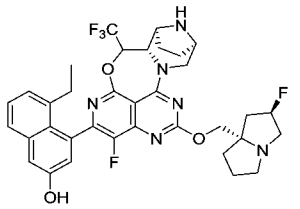
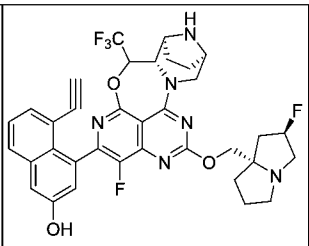
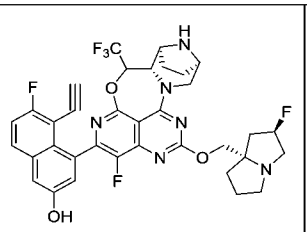
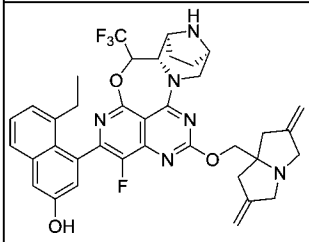
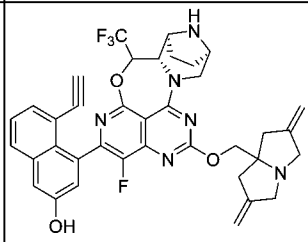
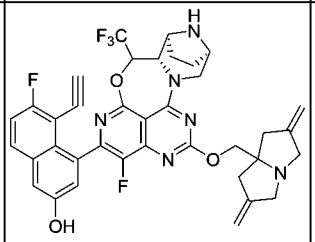
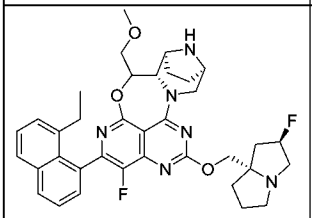
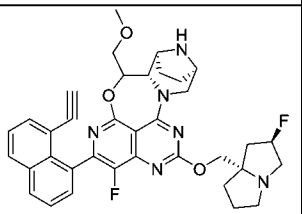
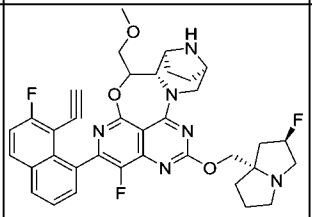
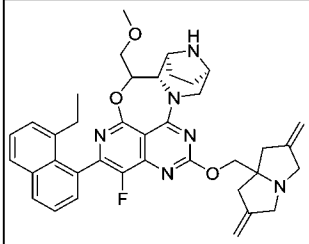
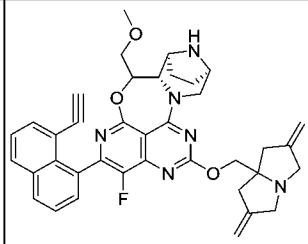
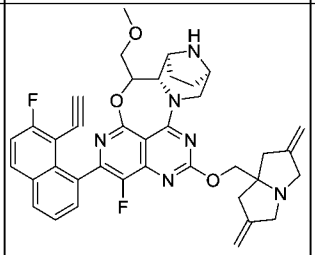
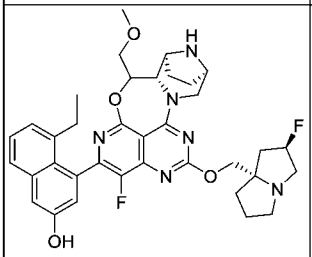
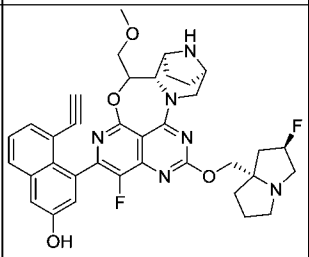
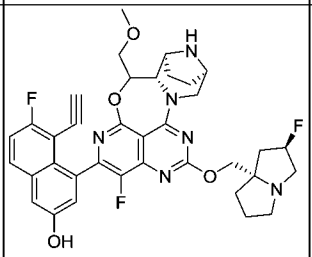
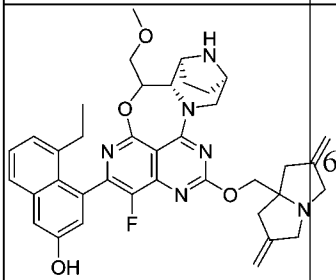
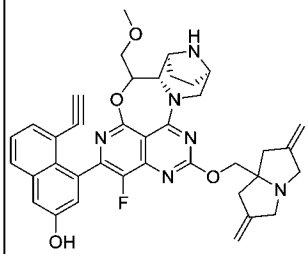
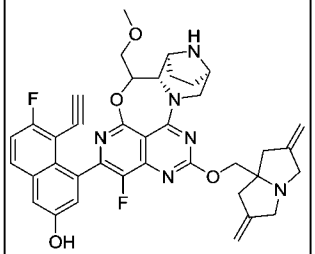
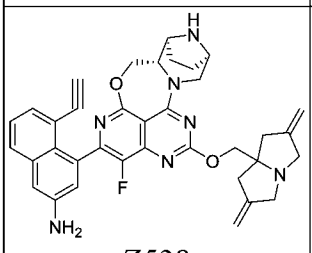
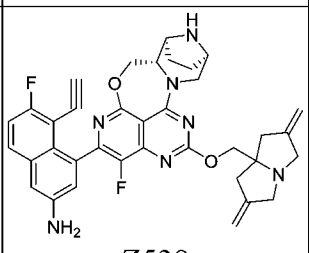
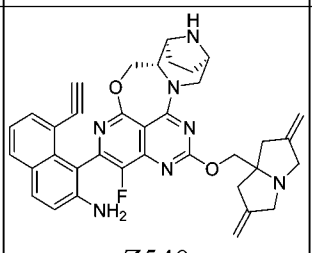
 Z415	651.3	 Z416	647.3	 Z417	664.3
 Z418	638.3	 Z419	634.3	 Z420	652.3
 Z421	644.3	 Z422	640.3	 Z423	658.3
 Z424	654.3	 Z425	650.3	 Z426	668.3
 Z427	660.3	 Z428	656.3	 Z429	674.3
 Z430	643.3	 Z431	639.3	 Z432	657.3
 Z433	649.3	 Z434	645.3	 Z435	663.3

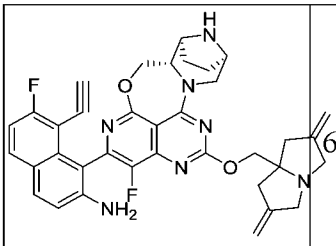
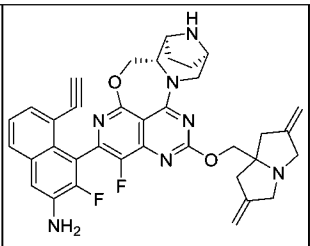
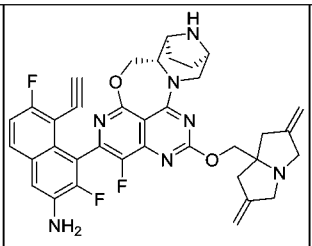
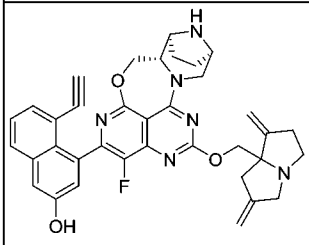
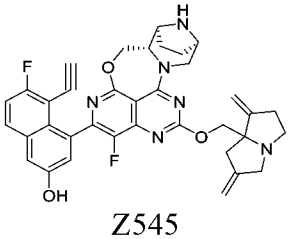
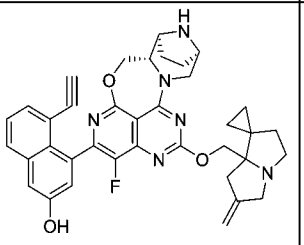
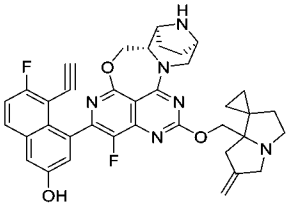
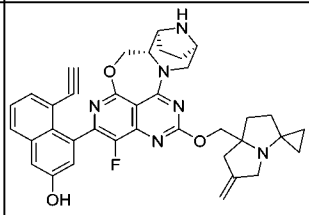
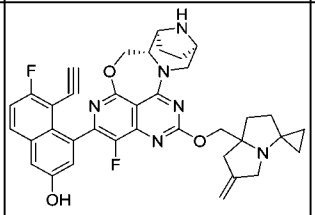
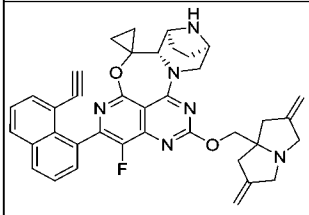
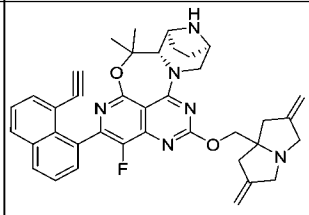
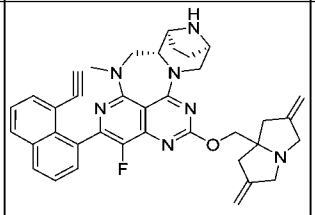
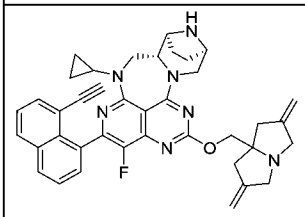
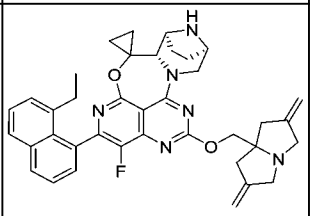
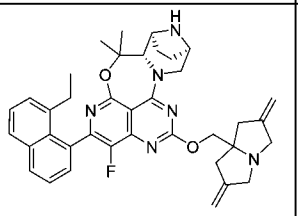
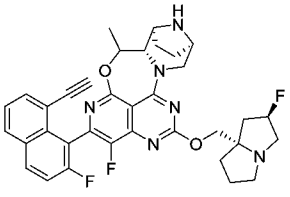
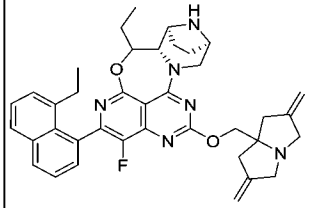
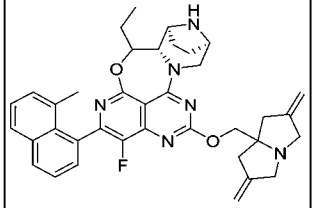
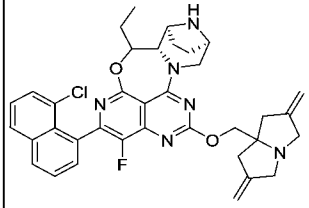
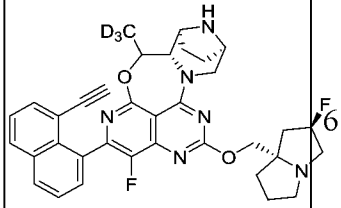
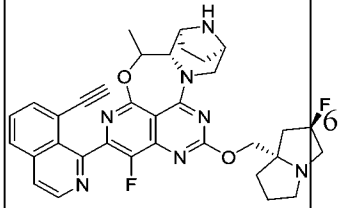
 Z436	659.3	 Z437	655.3	 Z438	673.3
 Z439	665.3	 Z440	661.3	 Z441	679.3
 Z442	652.3	 Z443	648.3	 Z444	666.3
 Z445	658.3	 Z446	654.3	 Z447	672.3
 Z448	668.3	 Z449	664.3	 Z450	682.3
 Z451	674.3	 Z452	670.3	 Z453	668.3
	681.3		677.3		695.2

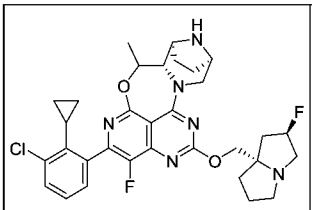
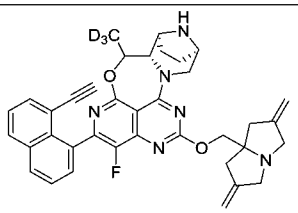
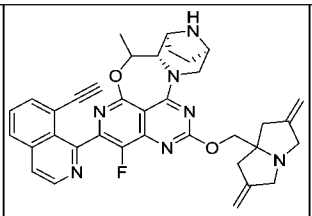
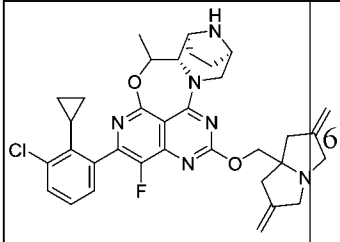
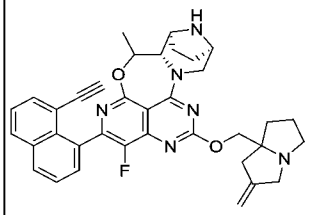
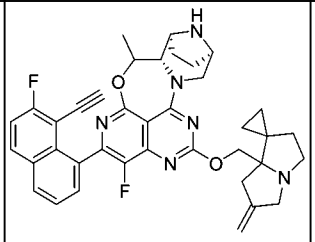
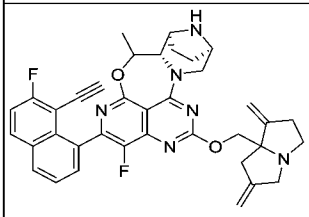
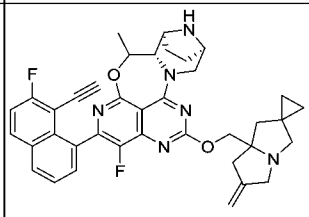
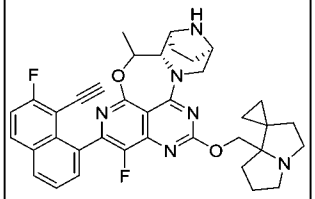
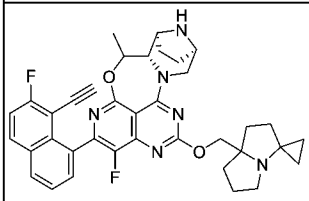
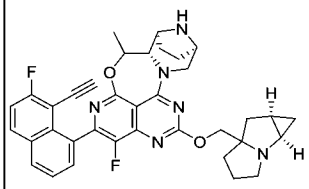
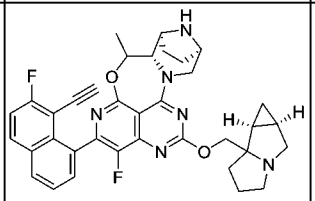
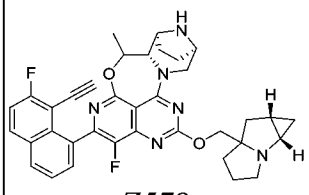
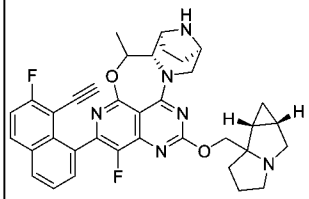
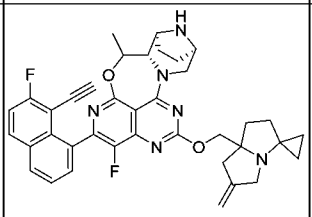
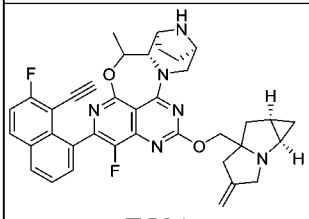
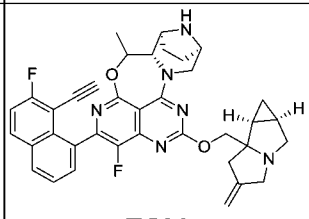
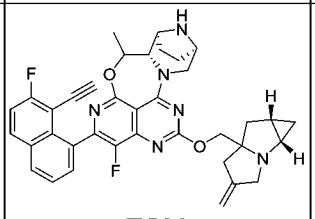
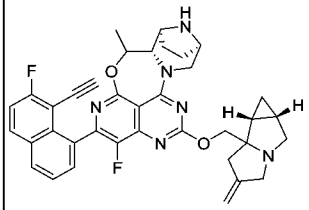
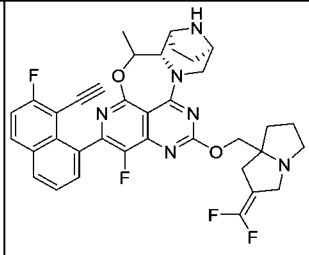
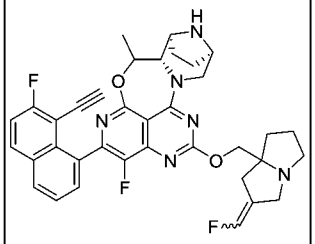
Z454		Z455		Z456	
 Z457	687.3	 Z458	683.3	 Z459	701.3
 Z460	697.3	 Z461	693.3	 Z462	711.2
 Z463	703.3	 Z464	699.3	 Z465	717.3
 Z466	663.3	 Z467	659.3	 Z468	677.3
 Z469	669.3	 Z470	665.3	 Z471	683.3
 Z472	679.3	 Z473	675.3	 Z474	693.3
 Z475	685.3	 Z476	681.3	 Z477	699.3

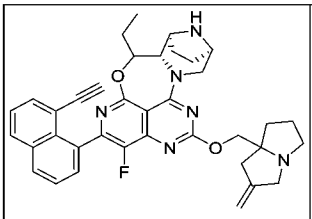
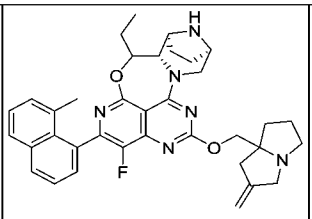
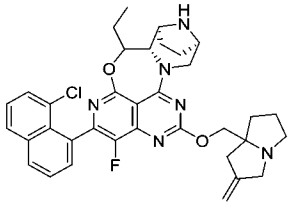
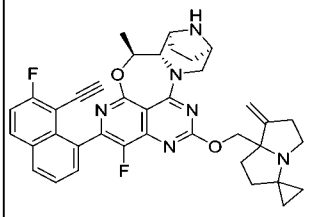
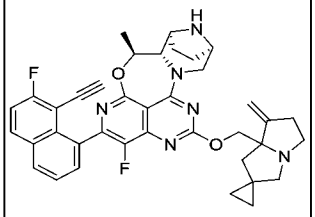
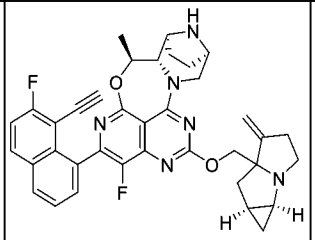
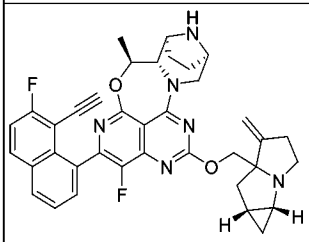
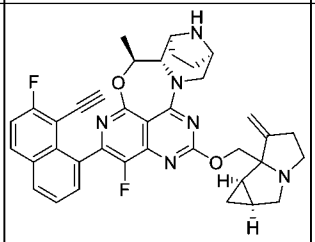
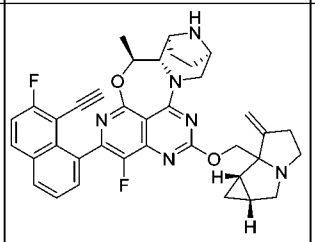
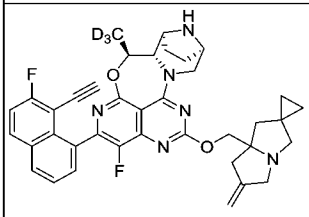
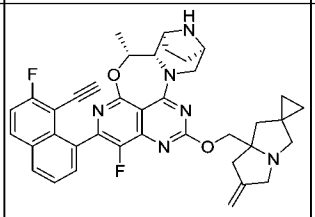
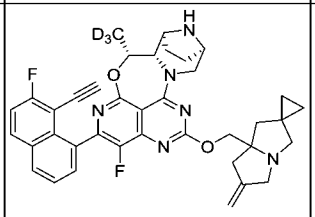
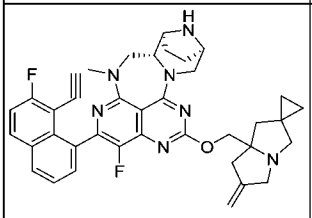
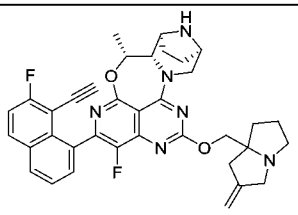
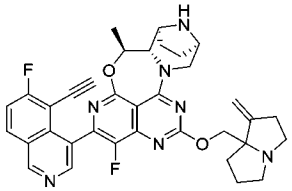
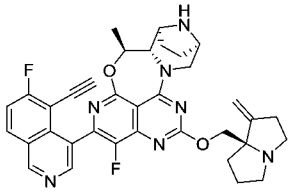
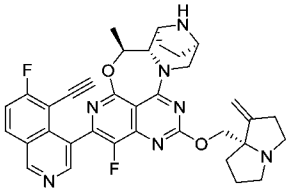
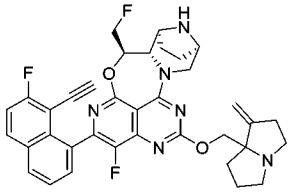
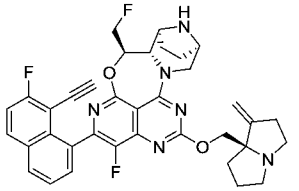
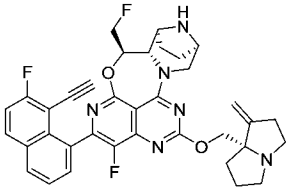
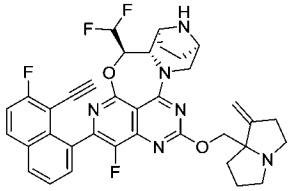
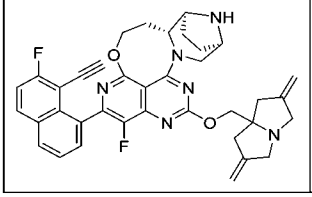
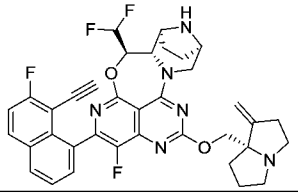
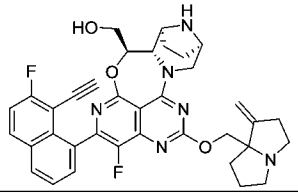
 Z478	645.3	 Z479	641.3	 Z480	659.3
 Z481	651.3	 Z482	647.3	 Z483	665.3
 Z484	661.3	 Z485	657.3	 Z486	675.3
 Z487	667.3	 Z488	663.3	 Z489	681.3
 Z490	631.3	 Z491	627.3	 Z492	645.3
 Z493	637.3	 Z494	633.3	 Z495	651.3
 Z496	647.3	 Z497	643.3	 Z498	661.3

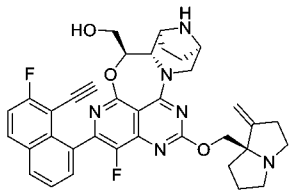
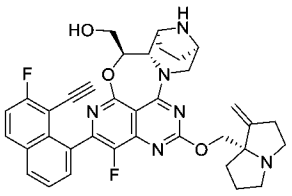
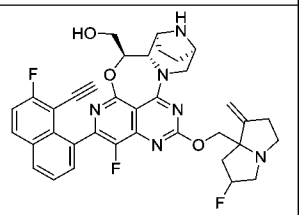
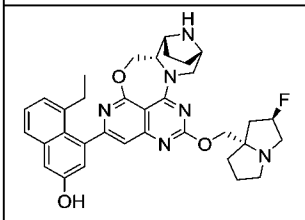
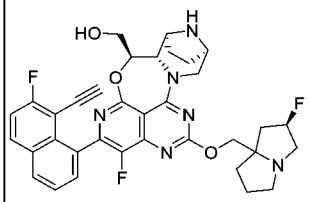
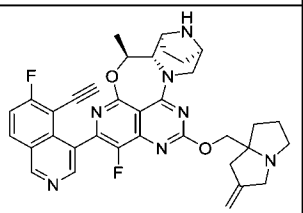
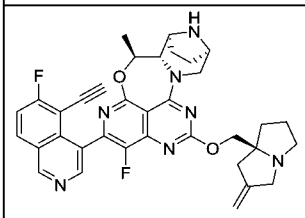
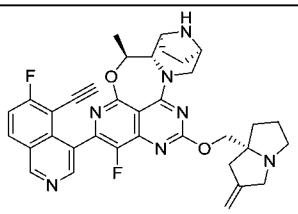
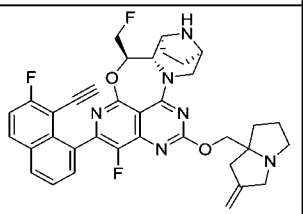
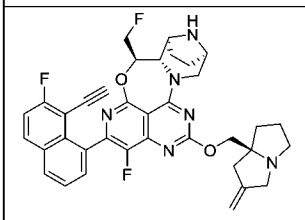
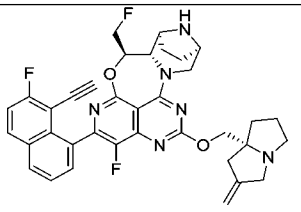
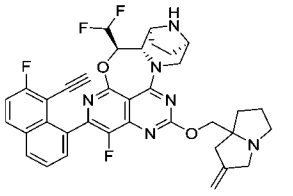
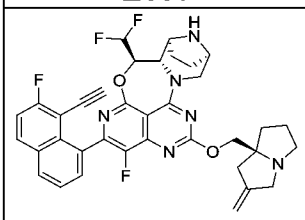
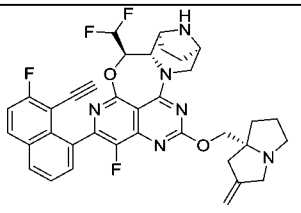
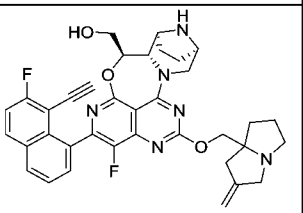
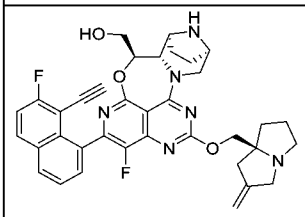
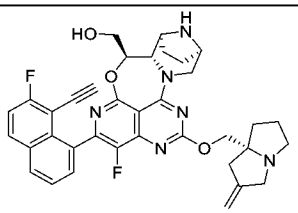
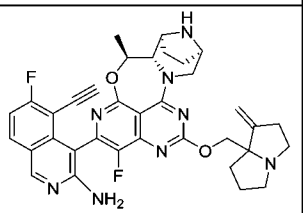
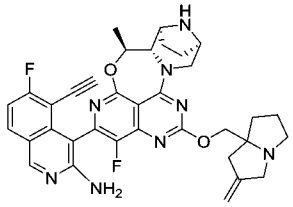
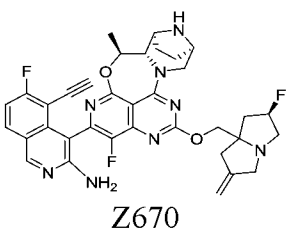
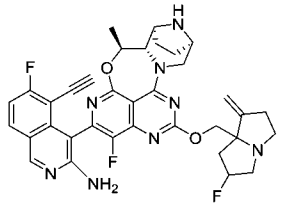
 Z499	653.3	 Z500	649.3	 Z501	667.3
 Z502	649.3	 Z503	645.3	 Z504	663.2
 Z505	655.3	 Z506	651.3	 Z507	669.3
 Z508	665.3	 Z509	661.2	 Z510	679.2
 Z511	671.3	 Z512	667.3	 Z513	685.2
 Z514	667.3	 Z515	663.2	 Z516	681.2
 Z517	673.3	 Z518	669.3	 Z519	687.2

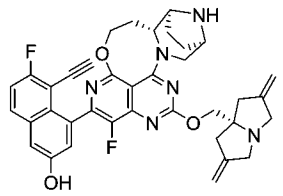
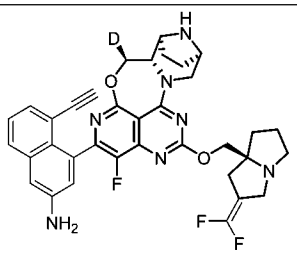
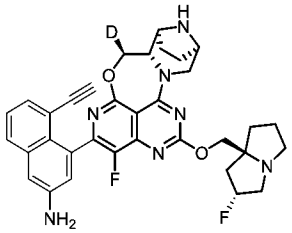
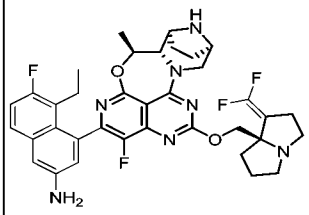
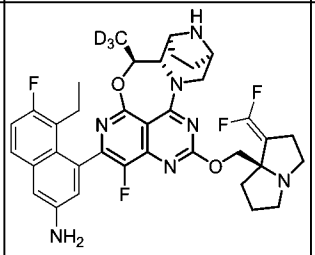
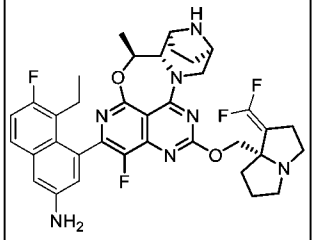
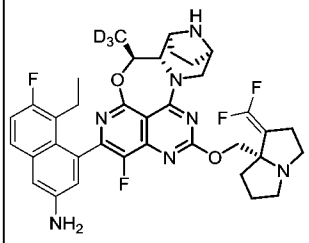
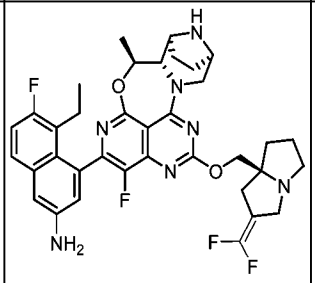
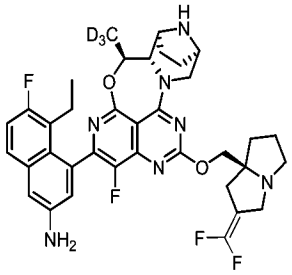
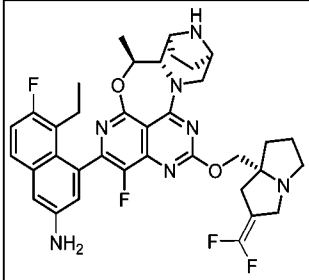
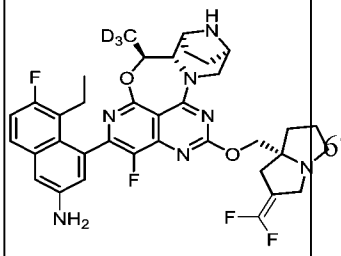
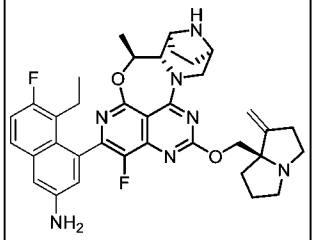
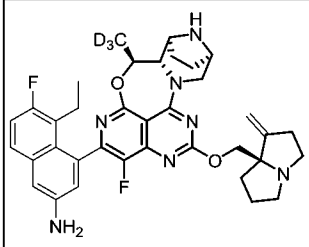
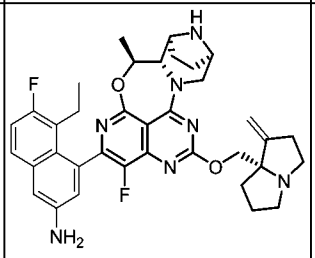
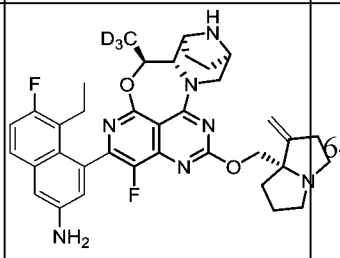
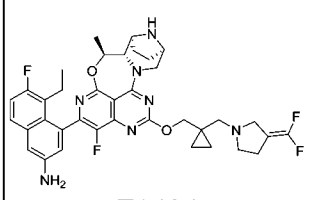
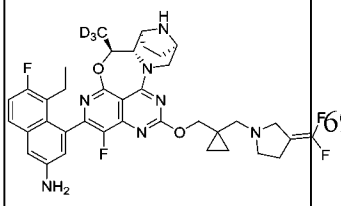
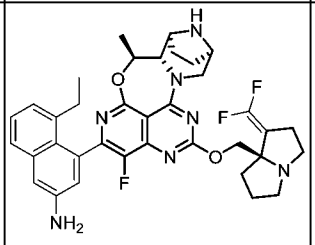
 Z520	683.3	 Z521	679.2	 Z522	697.2
 Z523	689.3	 Z524	685.2	 Z525	703.2
 Z526	643.3	 Z527	639.3	 Z528	657.3
 Z529	649.3	 Z530	645.3	 Z531	663.3
 Z532	659.3	 Z533	655.3	 Z534	673.3
 Z535	665.3	 Z536	661.3	 Z537	679.3
 Z538	616.3	 Z539	634.3	 Z540	616.3

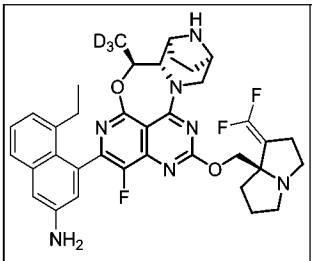
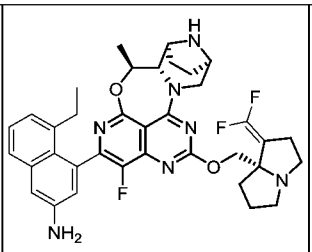
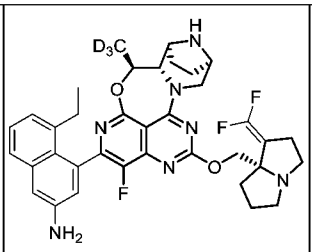
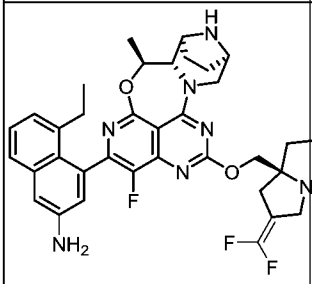
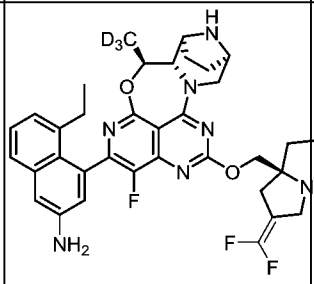
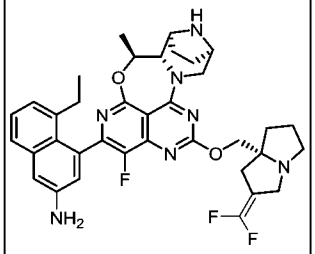
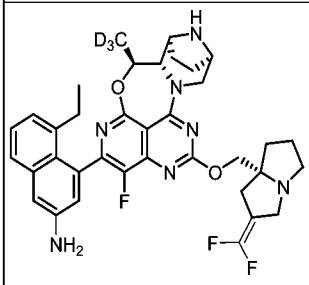
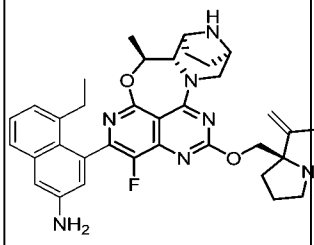
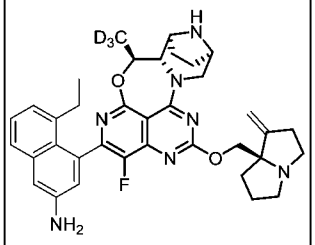
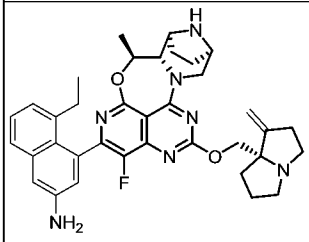
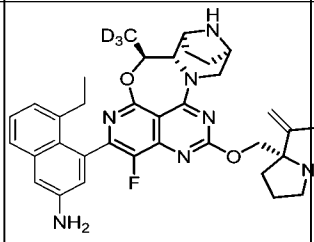
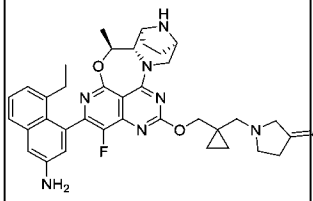
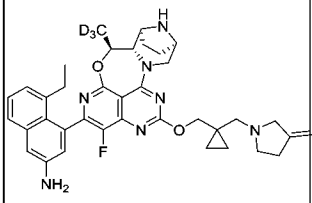
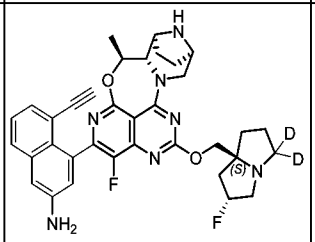
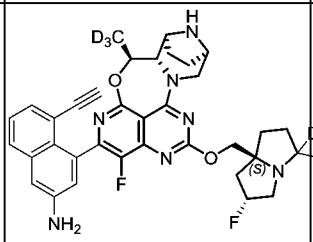
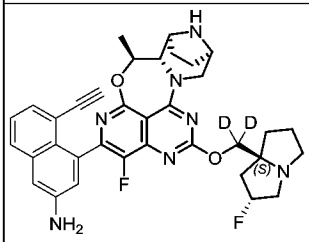
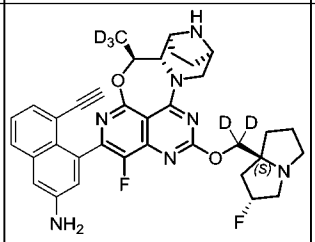
 Z541	643.3	 Z542	634.3	 Z543	652.3
 Z544	617.3	 Z545	634.3	 Z546	631.3
 Z547	649.3	 Z548	631.3	 Z549	649.3
 Z554	627.3	 Z555	629.3	 Z556	614.3
 Z557	640.3	 Z558	631.3	 Z559	633.3
 Z560	627.3	 Z561	633.3	 Z562	619.3
 Z563	639.3	 Z564	612.3	 Z565	610.3

 Z566	609.2	 Z567	618.3	 Z568	616.3
 Z569	615.3	 Z570	603.3	 Z571	647.3
 Z572	633.3	 Z573	647.3	 Z574	635.3
 Z575	635.3	 Z576	621.3	 Z577	621.3
 Z578	621.3	 Z579	621.3	 Z580	647.3
 Z581	633.3	 Z582	633.3	 Z583	633.3
 Z584	633.3	 Z585	657.3	 Z586	639.3

 Z587	617.3	 Z588	607.3	 Z589	627.3
 Z613	647.3	 Z614	647.3	 Z615	633.3
 Z616	633.3	 Z617	633.3	 Z618	633.3
 Z619	650.3	 Z620	647.3	 Z621	650.3
 Z622	646.3	 Z623	621.3	 Z641	622.3
 Z642	622.3	 Z643	622.3	 Z644	639.3
 Z645	639.3	 Z646	639.3	 Z647	657.3
	633.3		657.3		637.3

Z629		Z649		Z650	
 Z651	637.3	 Z652	637.3	 Z653	655.3
 Z171	597.3	 Z655	643.3	 Z656	622.3
 Z657	622.3	 Z658	622.3	 Z659	639.3
 Z660	639.3	 Z661	639.3	 Z662	657.3
 Z663	657.3	 Z664	657.3	 Z665	637.3
 Z666	637.3	 Z667	637.3	 Z668	637.3
 Z669	637.3	 Z670	655.3	 Z671	655.3

 Z598	649.3	 Z1390	641.3	 Z1391	644.3
 Z1392	676.3	 Z1393	679.3	 Z1394	676.3
 Z1395	679.3	 Z1396	676.3	 Z1397	679.3
 Z1398	676.3	 Z1399	679.3	 Z1400	640.3
 Z1401	643.3	 Z1402	640.3	 Z1403	643.3
 Z1404	690.3	 Z1405	693.3	 Z1406	658.3

 Z1407	661.3	 Z1408	658.3	 Z1409	661.3
 Z1410	658.3	 Z1411	661.3	 Z1412	658.3
 Z1413	661.3	 Z1414	622.3	 Z1415	625.3
 Z1416	622.3	 Z1417	625.3	 Z1418	672.3
 Z1419	675.3	 Z1420	626.3	 Z1421	629.3
 Z1422	622.3	 Z1423	625.3		

【1516】 測試例 1：細胞 p-ERK 檢測實驗

【1517】 AGS 購自 ATCC；貨號：CRL-1739；F12K 購自 Gibco；

貨號：21127-022；FBS 購自 Gibco；貨號：10099-141C；胰酶(含 EDTA)購自 Gibco；貨號：25200-072；DMSO 購自 VWRAMRESCO；貨號：0231-500ML；96 孔細胞培養板購自 Corning；貨號：3599；白色底不透光的 96 孔板購自 Cisbio；貨號：66PL96025；Advance ERK phospho-T202/Y204 kit 購自 Cisbio；貨號：64AERPEH；細胞計數儀購自 CHEMOMETEC；型號：NC-200；酶標儀購自 PerkinElmer；型號：Envison。

【1518】 **AGS** 為內源性含有 $KRAS^{G12D}$ 突變的人胃腺癌細胞株，培養於 F12K+10% FBS 培養基中。實驗第一天，取對數生長期的細胞，用胰酶(含 EDTA)消化、收集和計數細胞，並接種約 20000 個細胞/孔於 96 孔細胞培養板中，置於 5% CO_2 培養箱中培養過夜。使用 DMSO 配製 1000X 的化合物 3.16 倍梯度濃度儲液，使用上述培養基稀釋 200 倍至 5X 化合物儲液，於細胞接種後的第二天，向每個細胞培養孔加入 5X 化合物儲液，終濃度為 1X，DMSO 含量為 0.1%。使用 DMSO 作為實驗對照。加入化合物繼續培養 3 小時之後，去除培養孔中的培養基，向每孔加入 50μl 細胞裂解液(來自 Advance ERK phospho-T202/Y204 kit，下同)，混勻培養 30 分鐘後轉移 16μl 混合液至白色底不透光的 96 孔板中，並另外取孔加入 16μl 細胞裂解液作為空白孔。轉移完畢之後，向每個孔加入 4μl p-ERK HTRF 抗體混合液(來自 Advance ERK phospho-T202/Y204 kit)，培養 4 小時後酶標儀讀取 HTRF 熒光值(RLU)，並計算化合物的 p-ERK 水平抑制率 IR (%) = (RLU 對照-RLU 化合

物) / (RLU 對照-RLU 空白) ×100%，使用 Prism 8 四參數法擬合化合物濃度和對應的細胞 p-ERK 水平抑制率，並計算出 IC_{50} 值。結果顯示：本發明化合物對 p-ERK 的抑制活性較高。部分化合物抑制 IC_{50} 小於 1 μM，或者部分化合物的 IC_{50} 小於 500 nM，甚至小於 100 nM 或 50 nM。部分示例性化合物的結果如下表 1 所示。

【1519】 表 1

編號	AGS p-ERK IC_{50} (nM)	編號	AGS p-ERK IC_{50} (nM)
Z2	10.65	Z131-1	1.58
Z384	0.65	Z360-1	29.95
Z140-1	2.85	Z386	0.76
Z350	46.98	Z387	50.21
Z380	0.78	Z388	17.87
Z381	435.88	Z550	91.16
Z552	0.67	Z551	61.04
Z553	0.48	Z590	7.11
Z593	28.97	Z595	118.62
Z597	48.52	Z599	27.58
Z600	18.29	Z624	47.29
Z625	81.86	Z626-2	20.64
Z601	10.49	Z627-2	59.26
Z628	45.48	Z626-1	411.02
Z605	553.75	Z608	28.40
Z604	95.01	Z603	64.10
Z602	34.12	Z607	24.44
Z630	728.71	Z606	874.36
Z631	91.90	Z612	99.29
Z611	19.57	Z632	30.42
Z610	17.24	Z633	14.48
Z635	49.97	Z636	10.49
Z637	48.75	Z638	7.79
Z639	33.44	Z640	65.54
Z609	49.23	Z673	146.56
Z674	10.70	Z675	11.12
Z676	69.99	Z677	185.01
Z678	12.44	Z679	117.06
Z680	142.56	Z681	5.73
Z682	82.05	Z683	5.84

Z684	57.52	Z685	30.28
Z686	446.58	Z687	192.57
Z688	8.77	Z689	6.61
Z691	14.23	Z692	187.53
Z693	9.23	Z698	21.69
Z654	135.88	Z690	16.70
Z695	4.71	Z696	72.63
Z699	0.44	Z700	0.39
Z701	39.48	Z702	11.06
Z703	1.05	Z704	542.28
Z705	194.79	Z706	6.64
Z707	0.95	Z708	38.55
Z709	12.24	Z710	0.34
Z711	13.30	Z718	157.35
Z712	28.18	Z713	22.03
Z714	621.69	Z715	1.94
Z716	81.84	Z717	14.80
Z719	1.16	Z720	35.09
Z721	37.51	Z722	7.22
Z723	6.96	Z724	45.34
Z725	42.33	Z726	78.84
Z727	5.01	Z728	0.95
Z729	212.17	Z730	0.54
Z731	1.60	Z732	2.88
Z733	76.04	Z598	0.68
Z629	50.02	Z648	14.62
Z734	3.42	Z735	5.62
Z737	15.32	Z738	12.70
Z739	2.63	Z740	6.08
Z741	4.06	Z742	51.97
Z743	0.84	Z744	0.51
Z745	0.84	Z746	17.05
Z747	0.37	Z748	4.63
Z749	1.91	Z957	0.97
Z959	1.59	Z960	0.25
Z961	0.21	Z962	0.52
Z963	0.39	Z964	0.38
Z1084	0.12	Z1085	0.78
Z958	29.17	Z1060	0.72
Z1044	0.34	Z1054	0.43
Z1295	13.86		

【1520】 測試例 2：細胞增殖抑制實驗

【1521】 AsPC-1 購自 ATCC；貨號：CRL-1682；AGS 購自 ATCC；貨號：CRL-1739；RPMI1640 購自 Gibco；貨號：11875-093 2235123；F12K 購自 Gibco；貨號：21127-022；FBS 購自 Gibco；貨號：10099-141C；胰酶(含 EDTA)購自 Gibco；貨號：25200-072；CellTiter Glo-3D 購自 Progema；貨號：G9683；384 孔球體板購自 Corning；貨號：3830；白色底不透 384 孔板購自 Corning；貨號：3570；細胞計數儀購自 CHEMOMETEC；型號：NC-200；酶標儀購自 PerkinElmer；型號：Envison；

【1522】 AsPC-1 為內源性含有 $KRAS^{G12D}$ 突變的人胰腺癌細胞，培養於含 10%FBS 的 RPMI-1640 培養基中；AGS 含有 $KRAS^{G12D}$ 突變的人胃癌細胞株，培養於含 10% FBS 的 F-12K 培養基中。取對數生長期的細胞，用胰酶(含 EDTA)消化、收集和計數細胞，並分別接種 800 個 AsPC-1 細胞/孔 或 400 個 AGS 細胞/孔於 384 孔球體板中，置於 5% CO_2 培養過夜建立 3D 細胞模型。使用 DMSO 配製 1000X 的化合物 3.16 倍梯度濃度儲液，使用培養基稀釋 100 倍至 10X 化合物儲液，於細胞接種後的第二天，向每個細胞培養孔中加入 10X 化合物儲液，終濃度為 1X，DMSO 含量為 0.1%。使用 DMSO 作為實驗對照(control)，培養基作為空白對照(blank)。加入化合物後繼續培養細胞 5 天后，向每孔加入 30μl CellTiter-Glo 工作液，混勻培養 30 分鐘，室溫靜止 30 分鐘後轉移 40μl 混合液到白色底不透 384 孔板中，酶標儀讀取 luminescence 化學發光值，計算細胞增殖抑制率 IR (%) = (RLU 對照-RLU 化合物) / (RLU 對

照-RLU 空白) ×100%，使用 XLFit 四參數法擬合化合物梯度稀釋濃度和對應的細胞增殖抑制率，計算出 IC_{50} 值。結果可知，本發明化合物對 $KRAS^{G12D}$ 突變的細胞具有較高的抑制活性，部分化合物 IC_{50} 低於 1000nM；或者 IC_{50} 低於 500nM；甚至低於 100 nM 或 50 nM。部分示例性化合物的結果如下表 2 所示(-表示未測試)。

【1523】 表 2

編號	AGS IC_{50} (nM)	AsPC-1 IC_{50} (nM)	編號	AGS IC_{50} (nM)	AsPC-1 IC_{50} (nM)
Z2	10.35	127.31	Z384	1.50	7.34
Z388	53.1	191.2	Z386	2.40	14.70
Z380	2.68	26.16	Z550	108.68	393.62
Z360-1	27.8	36.4	Z551	45.38	169.72
Z552	0.53	5.77	Z553	0.53	9.13
Z590	17.31	113.54	Z592	354.25	-
Z387	73.28	201.91	Z593	35.35	78.84
Z595	99.01	157.29	Z596	268.28	411.24
Z599	10.76	22.31	Z597	47.86	98.73
Z624	88.23	194.07	Z600	15.32	64.84
Z626-2	28.19	56.58	Z625	107.06	404.55
Z627-2	83.42	286.81	Z601	13.52	39.00
Z626-1	502.15	-	Z628	39.97	144.17
Z602	26.54	90.36	Z608	82.26	145.57
Z606	907.6	802.34	Z604	573.15	468.39
Z612	65.41	124.21	Z607	81.18	101.07
Z632	26.16	53.83	Z631	201.17	254.15
Z633	59.01	56.73	Z611	10.38	49.12
Z635	223.59	218.24	Z610	18.58	42.34
Z637	67.59	111.81	Z634	-	882.73
Z639	112.61	93.66	Z636	10.87	30.59
Z638	19.71	32.01	Z603	110.21	216.73
Z674	108.26	475.07	Z675	31.20	31.20
Z676	266.67	-	Z677	794.94	981.41
Z678	100.5	73.48	Z679	393.33	352.08

Z680	385.92	-	Z681	13.00	37.90
Z682	145.71	236.94	Z683	22.70	79.00
Z684	340.62	326.14	Z685	145.20	257.82
Z698	18.76	49.29	Z687	392.19	513.32
Z688	19.96	39.19	Z689	19.29	17.42
Z691	54.60	87.94	Z692	378.21	289.51
Z693	27.29	31.12	Z694	396.7	405.39
Z654	725.87	388.84	Z690	31.51	45.92
Z695	36.14	77.67	Z696	598.15	694.49
Z699	1.98	2.37	Z702	26.8	51.9
Z700	1.91	2.14	Z701	230.46	245.38
Z703	2.64	1.78	Z704	-	687.84
Z706	25.99	37.87	Z707	7.44	5.24
Z708	175.87	940.69	Z709	86.75	117.46
Z710	4.26	3.72	Z140-1	4.00	21.11
Z131-1	2.53	32.8	Z712	60.68	30.39
Z713	73.54	55.59	Z714	672.92	814.88
Z715	3.44	3.83	Z716	48.59	89.15
Z717	29.11	50.18	Z718	455.23	429.35
Z719	1.03	3.00	Z720	15.71	33.37
Z721	43.60	105.26	Z722	12.77	9.29
Z723	15.10	55.40	Z724	92.00	195.78
Z725	62.70	105.80	Z726	133.36	637.76
Z727	9.30	12.35	Z728	3.75	5.41
Z729	584.08	757.02	Z730	1.66	3.61
Z731	5.70	15.76	Z732	10.77	11.83
Z733	296.69	267.29	Z734	17.17	12.14
Z735	35.23	18.14	Z598	1.23	5.55
Z629	51.69	166.87	Z711	54.16	85.58
Z648	39.13	53.51	Z957	7.61	6.51
Z736	389.33	254.45	Z737	34.04	44.24
Z738	44.18	29.89	Z739	11.03	6.16
Z740	17.96	25.98	Z741	19.22	10.11
Z742	156.35	312.27	Z743	1.95	2.16
Z744	2.86	1.99	Z745	3.95	4.48
Z748	23.14	12.88	Z749	7.13	11.51
Z959	7.27	7.21	Z960	3.96	1.58
Z961	2.78	1.11	Z962	7.08	2.89
Z963	0.21	1.69	Z958	45.57	69.47
Z964	0.51	1.58	Z1084	0.38	1.23

Z1085	0.88	3.04	Z1060	0.19	1.63
Z1044	0.53	0.92	Z1054	0.37	1.29
Z1072	0.50	2.26			

【1524】 測試例 3 小鼠藥代動力學評價實驗

【1525】 實驗目的:以雄性 CD-1 小鼠為受試動物,應用 LC/MS/MS 法測定小鼠靜脈和灌胃給與受試化合物後不同時刻血漿中的藥物濃度。研究受試化合物在小鼠體內的藥代動力學行為,評價其藥動學特徵。

【1526】 實驗方案:試驗動物:6-8 周齡,體重 30g 左右,健康成年雄性 CD-1 小鼠 60 隻,分成 10 組,IV 組(靜脈注射組,五組)每組 6 隻,PO 組(灌胃給藥組,五組)每組 6 隻。動物購買自浙江維通利華實驗動物技術有限公司。

【1527】 藥物配製:IV 組:以 10mL 樣品溶液為例,稱取 2mg 樣品,依次加入 0.5mL DMSO, 1mL Solutol HS 15,再加入 8.5mL 6% HP-β-CD,攪拌超聲後達到 0.2 mg/mL 的澄清狀態。

【1528】 PO 組別 1:以 10mL 樣品溶液為例,稱取 10mg 樣品,依次加入 0.5mL DMSO, 1mL Solutol HS 15,再加入 8.5mL 6% HP-β-CD,攪拌超聲後達到 1 mg/mL。

【1529】 PO 組別 2:按照 PO 組 1 配製方法,配製樣品濃度為 3mg/mL。

【1530】 給藥:過夜禁食後,IV 組:給藥體積為 5mL/kg, 劑量為 1mg/kg;

【1531】 PO 組別 1:給藥體積為 10mL/kg, 劑量為 10mg/kg;

【1532】 PO 組別 2：給藥體積為 10mL/kg，劑量為 30mg/kg。

【1533】 實驗操作：雄性 CD-1 小鼠靜脈注射組和灌胃給藥組分別給與受試化合物後，在 0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 及 24 小時時間點間隔採血 50ul，K_2EDTA 的抗凝管，離心 4℃，8000rpm，15 min 分離血漿，在乾冰下保存，並於-80℃保存。給藥 4 小時後動物恢復給食。用 LC/MS/MS 法測定小鼠靜脈和灌胃給藥後，血漿中的受試化合物含量。方法的線性範圍為 1-3000 ng/ml；血漿樣品經乙腈沉澱蛋白處理後進行分析。

【1534】 PO 口服給藥組的實驗結果如下表 4。

【1535】 表 4

組別	Z131-1	Z140-1	Z1084	Z1054
Dose(mpk)	10	10	30	30
AUC_{last}(hr*ng/mL)	40.4	42.1	2440	3252
F (%)	0.9	2.33	20.7	29.4

註：AUC 表示口服給藥後藥時曲線下面積；F 表示生物利用度。

【1536】 實驗結論：在小鼠藥代動力學評價實驗中，化合物 Z131-1、Z140-1、Z1084 和 Z1054 的藥代動力學性質例如 AUC 和口服生物利用度存在差異。

【1537】 儘管本發明的具體實施方式已經得到詳細的描述，根據已經公開的所有教導，本領域技術人員可以對本發明技術方案的細節進行各種修改和替換，這些改變均在本發明的保護範圍之內。本發明的全部範圍由所附申請專利範圍及其任何等同物給出。

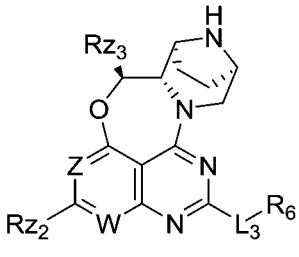
【符號說明】

【1538】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式(Z1')所示化合物或其立體異構體、氘代化合物或藥學上可接受的鹽，



(Z1')

其中，

W為N或CRz1，Rz1為氫、鹵素、C1-C6烷基或C1-C6烷氧基；

Z為N或CRz11，Rz11為氫、鹵素、C1-C6烷基或C1-C6烷氧基；

Rz2為取代或未取代的苯基、萘基、喹啉、異喹啉、苯并[b]噻吩、苯并[d]噻唑、吲哚、吲唑或吡啶；所述取代是指苯基、萘基、喹啉、異喹啉、苯并[b]噻吩、苯并[d]噻唑、吲哚、吲唑或吡啶上1、2、3、4或5個氫原子各自獨立地被R^1取代；

Rz3為氫、氘、甲基、氘代甲基或鹵代甲基或-CD_2F或-CDF_2；

R^1選自下組：C1-C6烷基、鹵素、羥基、氰基、C1-C6烷氧基、C1-C6鹵代烷基、C1-C6鹵代烷氧基、氰基、$NR^{21}R^{22}$、$C(O)NR^{23}R^{24}$、CH_2R^{25}、$N=S(O)(C1\text{-}C6烷基)_2$、S(O)C1-C6烷基、$S(O)_2R^{26}$、-S-C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C2-C6羥基炔基、C1-C6氰基烷基、三唑基、-S-C1-C6鹵代烷基、C1-C6羥基

烷基、-$CH_2C(O)NR^{27}R^{28}$、-C2-C6炔基-$NR^{29}R^{30}$、C2-C6氘代炔基、(C1-C6烷氧基)C1-C6鹵代烷基-或環烷基；其中，所述環烷基任選地被鹵素或C1-C6烷基取代；其中，

R^{21}為H、C1-C6烷基、C1-C6鹵代烷基、C(O)C1-C6烷基或C(O)OC1-C6烷基；R^{22}為H、C1-C6烷基或C1-C6鹵代烷基；或者R^{21}、R^{22}與和它們相連的氮原子共同構成3到6員含氮雜環基，所述3到6員含氮雜環基任選地被1個或2個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{23}、R^{24}各自獨立地為H、C1-C6烷基或C1-C6鹵代烷基；或者R^{23}、R^{24}與和它們相連的氮原子共同構成3到6員含氮雜環基，所述3到6員含氮雜環基任選地被1個或2個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

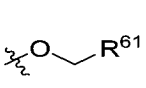
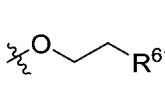
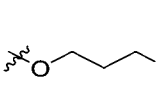
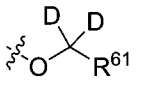
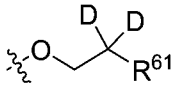
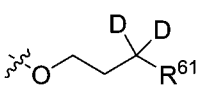
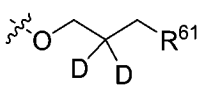
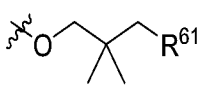
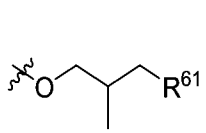
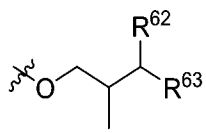
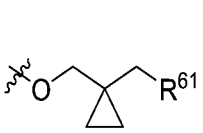
R^{25}為羥基、氰基、雜環基、$NR^{251}R^{252}$、$C(O)NR^{253}R^{254}$或SO_2C1-C6烷基；其中，R^{251}、R^{252}、R^{253}、R^{254}各自獨立地為H或C1-C6烷基；或者R^{251}、R^{252}與和它們相連的氮原子共同構成3到6員含氮雜環基，所述3到6員含氮雜環基任選地被1個或2個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；或者R^{253}、R^{254}與和它們相連的氮原子共同構成3到6員含氮雜環基，所述3到6員含氮雜環基任選地被1個或2個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{26}為C1-C6烷基、C1-C6鹵代烷基或$NR^{261}R^{262}$；其中，R^{261}、R^{262}各自獨立地為H或C1-C6烷基；或者R^{261}、R^{262}與和它們

相連的氮原子共同構成3到6員含氮雜環基，所述3到6員含氮雜環基任選地被1個或2個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{27}、R^{28}各自獨立地為H、C1-C6烷基或C1-C6鹵代烷基；或者R^{27}、R^{28}與和它們相連的氮原子共同構成3到6員含氮雜環基，所述3到6員含氮雜環基任選地被1個或2個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

R^{29}、R^{30}各自獨立地為H、C1-C6烷基或C1-C6鹵代烷基；或者R^{29}、R^{30}與和它們相連的氮原子共同構成3到6員含氮雜環基，所述3到6員含氮雜環基任選地被1個或2個選自鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基的基團取代；

$-L_3-R^6$為  、 、 、 、 、 、 、 、 、 或  ；

R^{61}為3到6員雜環基或6到10員稠雜環基；

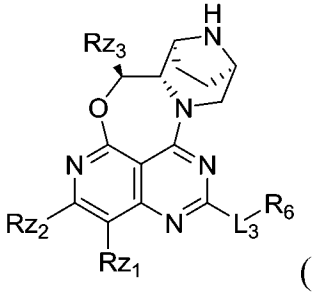
所述3到6員雜環基任選地被1個或2個選自氘、C1-C4烷基、C1-C4鹵代烷基、鹵素的基團取代；或者所述3到6員雜環基上任意1個或2個碳原子中同一碳原子上的2個氫原子任選地同時被$=CR^{2a}R^{2b}$取代；其中，R^{2a}、R^{2b}各自獨立地為氫、鹵素、C1-C4烷基或C1-C4鹵代烷基；

所述6到10員稠雜環基任選地被1個或2個選自氘、C1-C4烷基、C1-C4鹵代烷基、鹵素的基團取代；或者所述6到10員稠雜環基上任意1個或2個碳原子中同一碳原子上的2個氫原子任選地同時被=CR^{2a}R^{2b}取代；其中，R^{2a}、R^{2b}各自獨立地為氫、鹵素、C1-C4烷基或C1-C4鹵代烷基；或者每一對R^{2a}、R^{2b}各自獨立地與相連的碳原子共同構成C3-C6單環環烷基或3到6員單環雜環基；以及

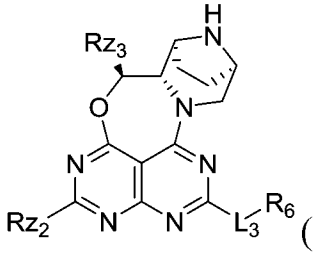
所述3到6員雜環基或所述6到10員稠雜環基進一步任選地被1個或2個選自C1-C4烷基、C1-C4鹵代烷基、鹵素的基團取代；

所述R^{62}為羥基或鹵素；R^{63}為C1-C4烷基、C1-C4鹵代烷基或鹵素。

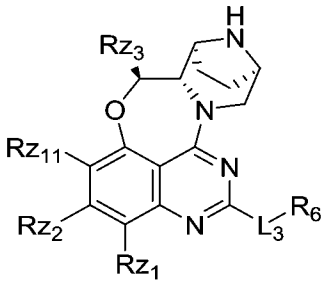
【請求項2】 如請求項1所述之化合物或其立體異構體、氘代化合物或藥學上可接受的鹽，其中，所述式(Z1')所示化合物為式(Z1)、式(Z2)或式(Z3)所示化合物；



(Z1)



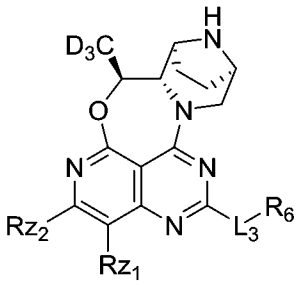
(Z2)

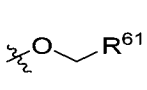
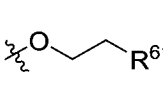
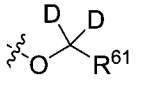
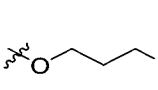
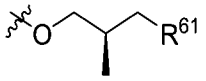


(Z3)

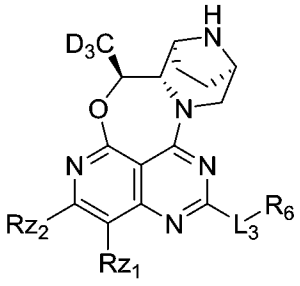
式中，Rz11、Rz1、Rz2、Rz3、L_3、R_6各自定義同請求項1。

【請求項3】 如請求項1所述之化合物或其立體異構體、氘代化合物或藥學上可接受的鹽，其中，所述式(Z1')所示化合物為式(Z)所示化合物；式中，Rz1、Rz2各自定義同請求項1；


(Z)；

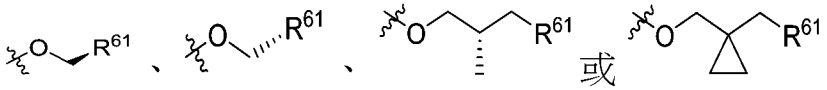
$-L_3-R^6$為  、  、  、  、  、  或  ；R^{61}為3到6員雜環基或6到10員稠雜環基；所述3到6員雜環基任選地被1個或2個選自C1-C4烷基、C1-C4鹵代烷基、鹵素的基團取代；所述6到10員稠雜環基上任意1個或2個碳原子中同一碳原子上的2個氫原子任選地同時被氘或=$CR^{2a}R^{2b}$取代；其中，R^{2a}、R^{2b}各自獨立地為氫、鹵素、C1-C4烷基或C1-C4鹵代烷基。

【請求項4】 如請求項1所述之化合物或其立體異構體、氘代化合物或藥學上可接受的鹽，其中，所述式(Z1')所示化合物為式(Z)所示化合物；



(Z)；

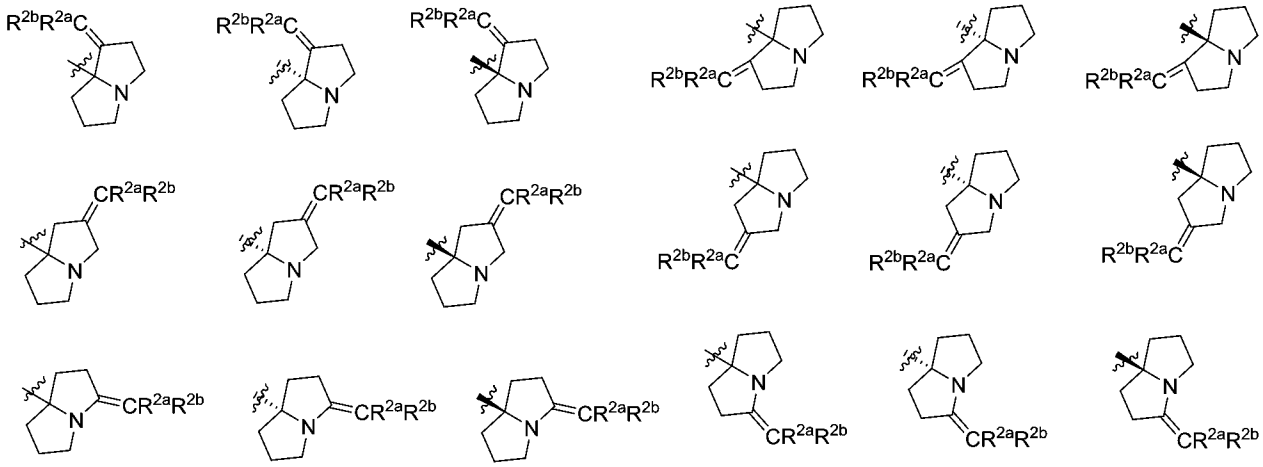
式中，Rz1、Rz2、R_6各自定義同請求項1；$-L_3-R^6$為



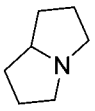
；R^{61}定義同請求項1。

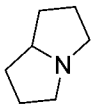
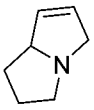
【請求項5】 如請求項1所述之化合物或其立體異構體、氘代化合物或藥學上可接受的鹽，其中，Rz1為氟或氫。

【請求項6】 如請求項1所述之化合物或其立體異構體、氘代化合物或藥學上可接受的鹽，其中，R^{61}選自下組：



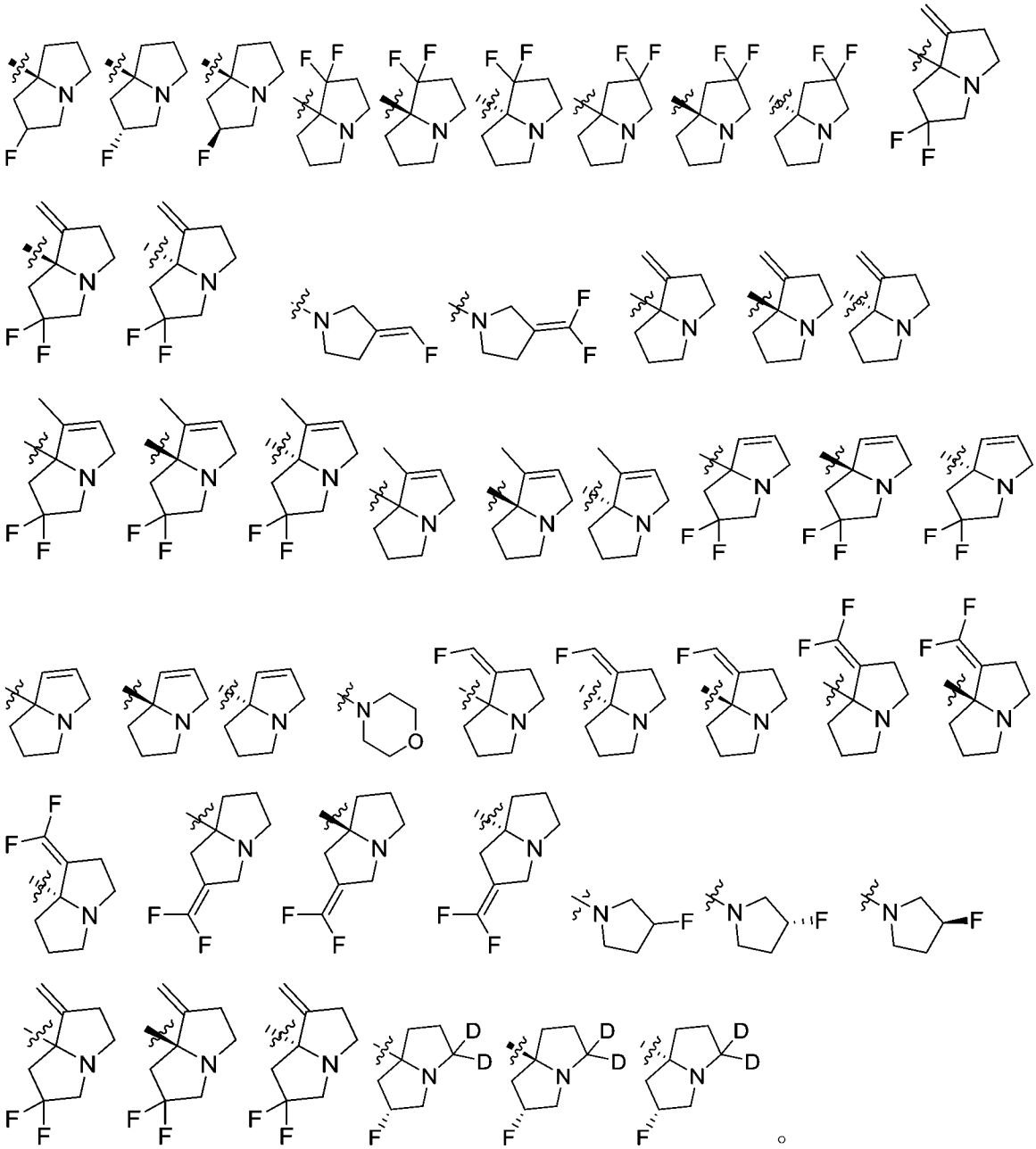
各式中，R^{2a}、R^{2b}各自獨立地為氫、鹵素、C1-C4烷基或C1-C4鹵代烷基；或者每一對R^{2a}、R^{2b}各自獨立地與相連的碳原子共同構成C3-C6單環環烷基或3到6員單環雜環基。

【請求項7】 如請求項6所述之化合物或其立體異構體、氘代化合物或藥學上可接受的鹽，其中，所述取代基中，任選地還被1個或2個R^{6a}取代；R^{6a}各自獨立地為氫、氘或鹵素。

【請求項8】 如請求項1所述之化合物或其立體異構體、氘代化合物或藥學上可接受的鹽，其中，R^{61}為6到10員稠雜環基；所述6到10員稠雜環基為或；所述6到10員稠雜環基任選地被1個或2個選自氘、C1-C4烷基、C1-C4鹵代烷基、鹵素的基團取代；或者所述6到10員稠雜環基上任意1個或2個碳原子中同一碳原子上的2個氫原子任選地同時被=$CR^{2a}R^{2b}$取代；其中，R^{2a}、R^{2b}各自獨立地為氫、鹵素、C1-C4烷基或C1-C4鹵代烷基；以及所述6到10員稠雜環基進一步任選地被1個或2個選自C1-C4烷基、C1-C4鹵代烷基、鹵素的基團取代。

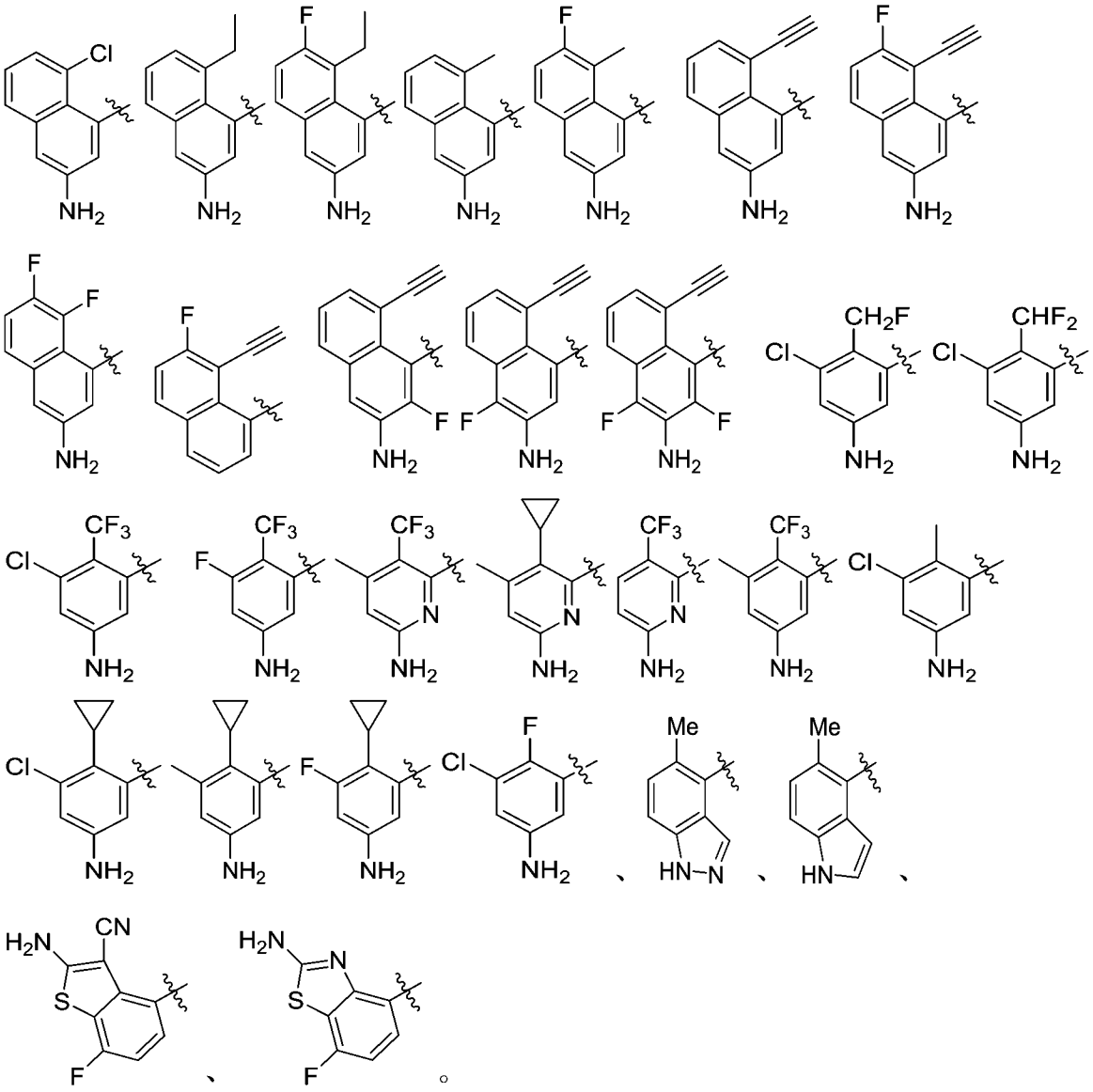
【請求項9】 如請求項1所述之化合物或其立體異構體、氘代化合物或藥學上可接受的鹽，其中，R^{61}為3到6員雜環基；所述3到6員雜環基為四氫吡咯、呱啶、呱嗪或嗎啉；所述3到6員雜環基任選地被1個或2個選自C1-C4烷基、C1-C4鹵代烷基、鹵素的基團取代；或者所述3到6員雜環基上任意1個或2個碳原子中同一碳原子上的2個氫原子任選地同時被=$CR^{2a}R^{2b}$取代；其中，R^{2a}、R^{2b}各自獨立地為氫、鹵素、C1-C4烷基或C1-C4鹵代烷基；以及所述3到6員雜環基進一步任選地被1個或2個選自C1-C4烷基、C1-C4鹵代烷基、鹵素的基團取代。

【請求項10】　如請求項1所述之化合物或其立體異構體、氘代化合物或藥學上可接受的鹽，其中，R^{61}選自下組：

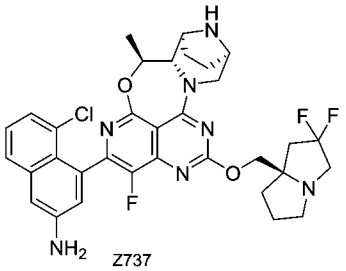


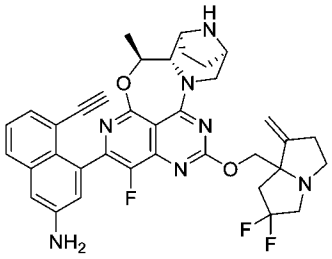
。

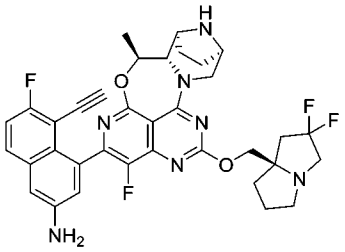
【請求項11】　如請求項1所述之化合物或其立體異構體、氘代化合物或藥學上可接受的鹽，其中，Rz2選自下組：

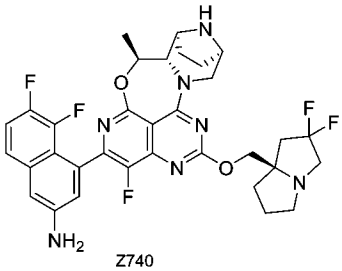


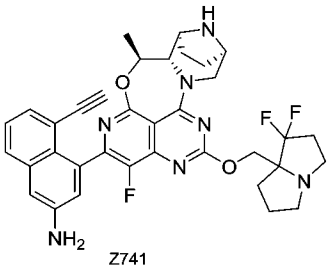
【請求項12】　一種化合物或其立體異構體、氘代化合物或藥學上可接受的鹽，所述化合物選自表A或選自下組：

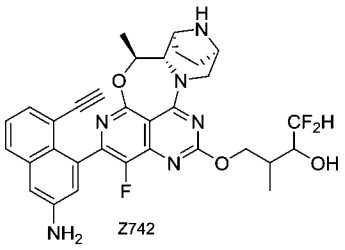

Z737

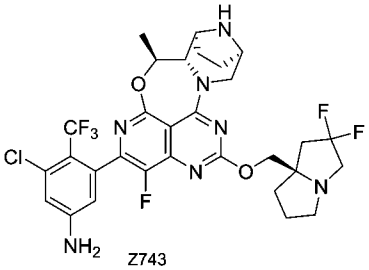

Z738

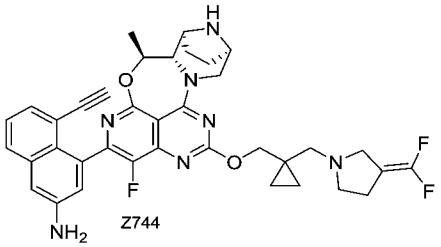

Z739

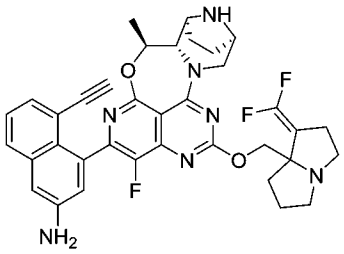

Z740

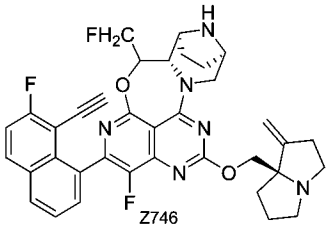

Z741

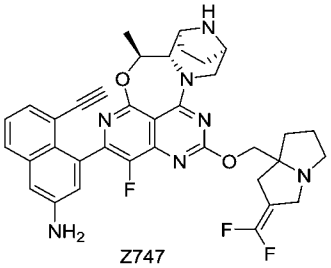

Z742

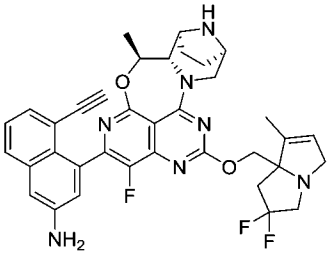

Z743

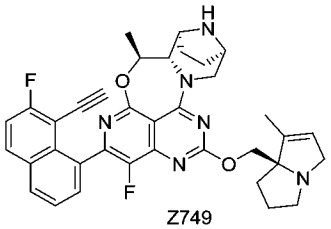

Z744

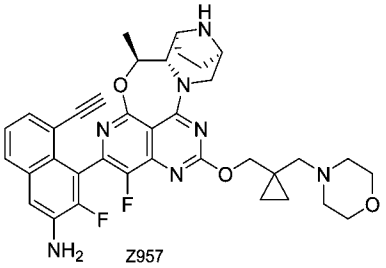

Z745

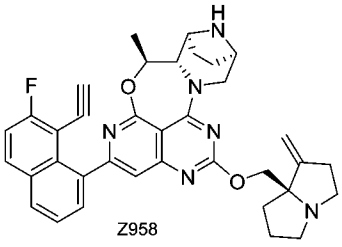

Z746

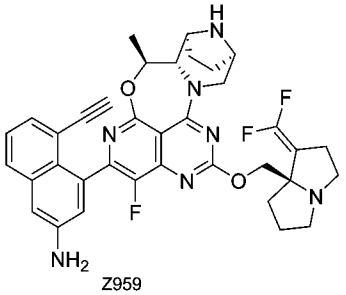

Z747

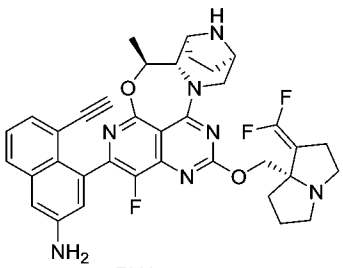

Z748

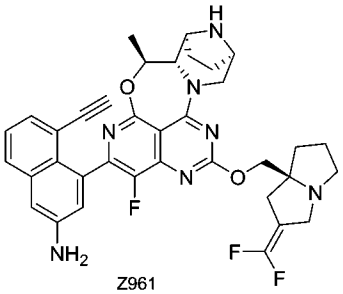

Z749

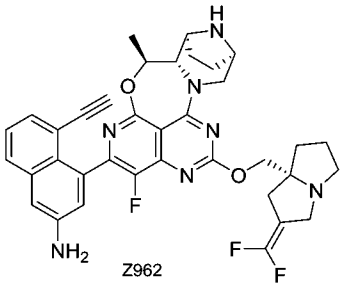

Z957

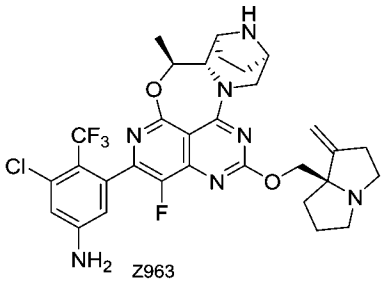

Z958

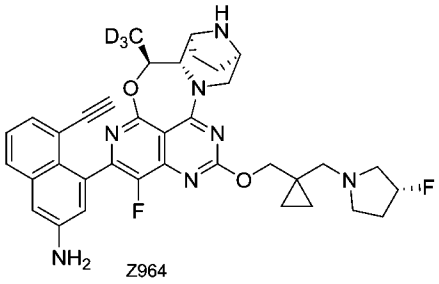

Z959

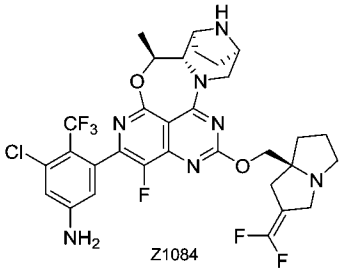

Z960

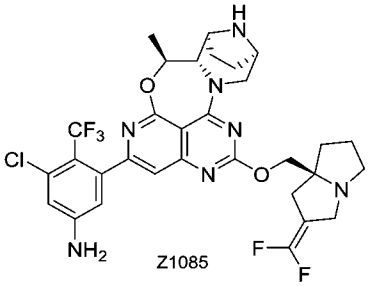

Z961

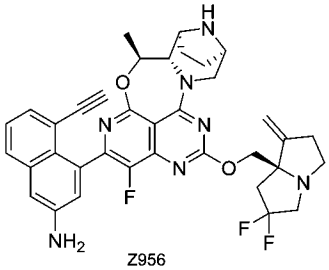

Z962

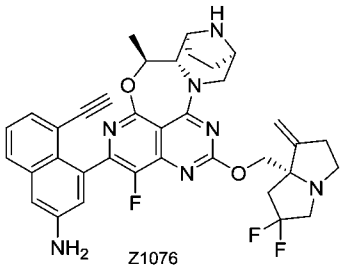

Z963

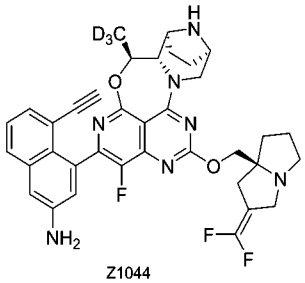

Z964

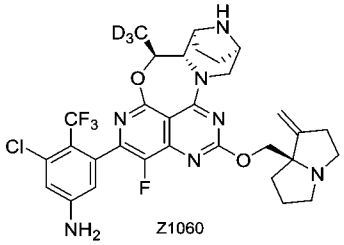

Z1084

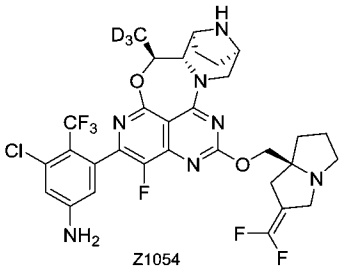

Z1085

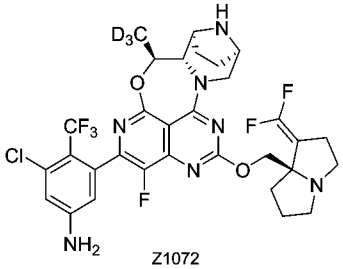

Z956

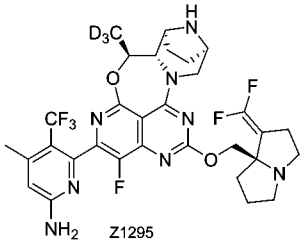

Z1076

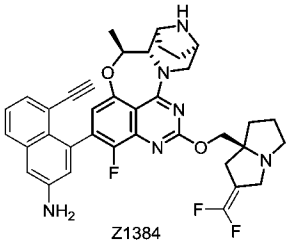

Z1044

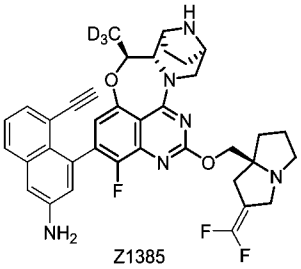

Z1060

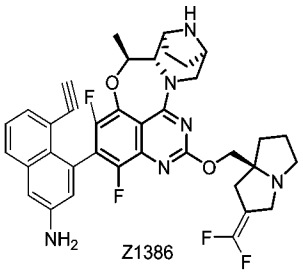

Z1054

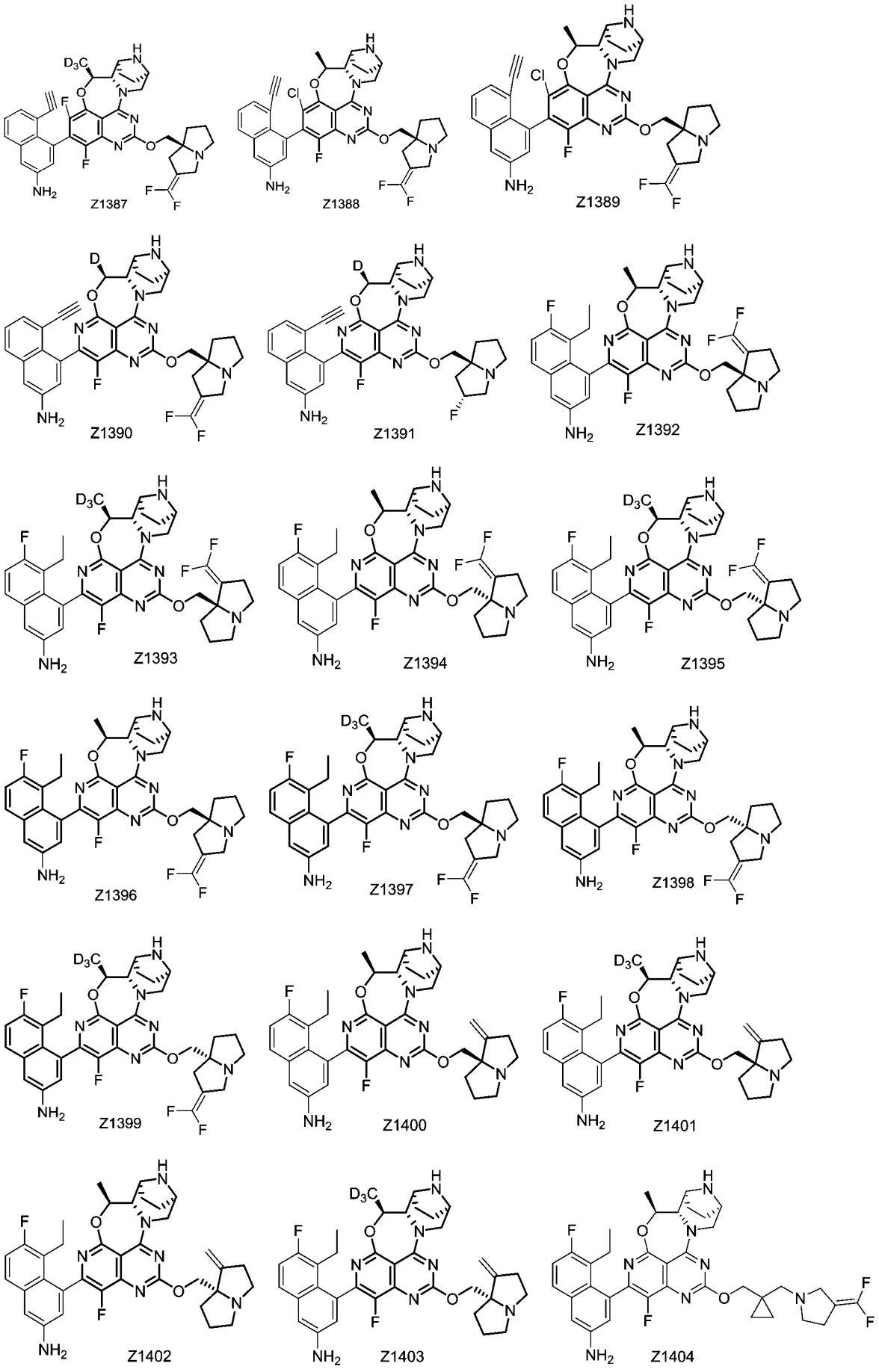

Z1072

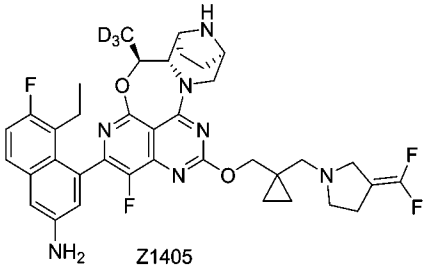

Z1295

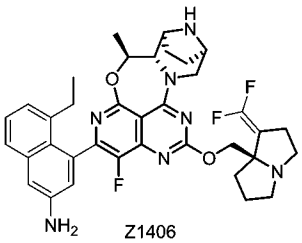

Z1384

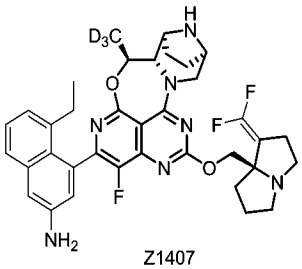

Z1385

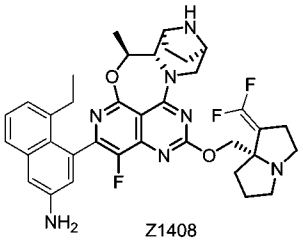

Z1386

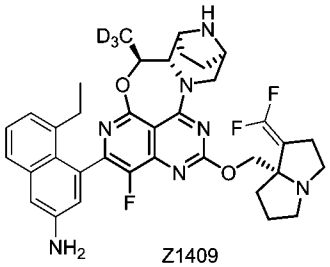

Z1387
Z1388
Z1389
Z1390
Z1391
Z1392
Z1393
Z1394
Z1395
Z1396
Z1397
Z1398
Z1399
Z1400
Z1401
Z1402
Z1403
Z1404

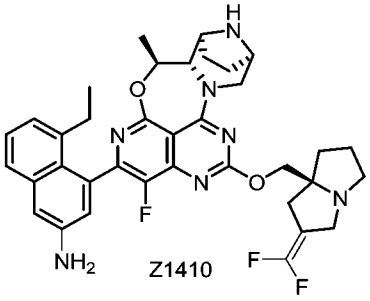

Z1405

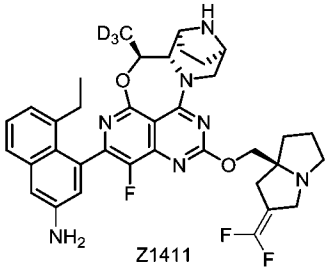

Z1406

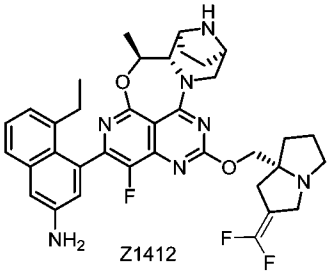

Z1407

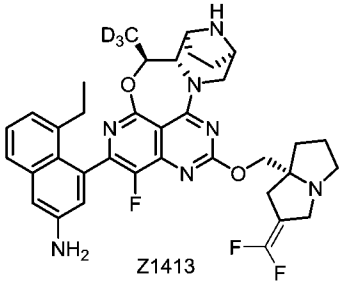

Z1408

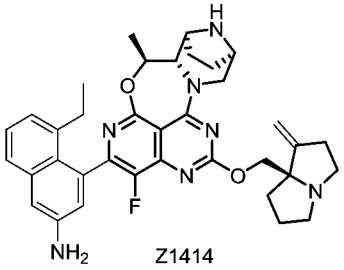

Z1409

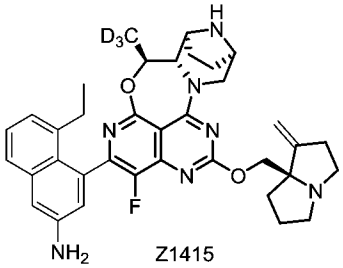

Z1410

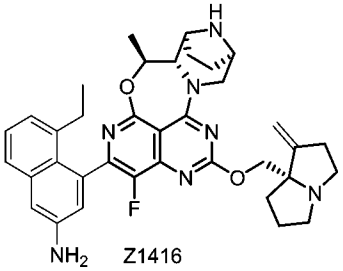

Z1411

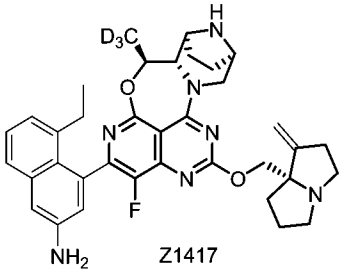

Z1412

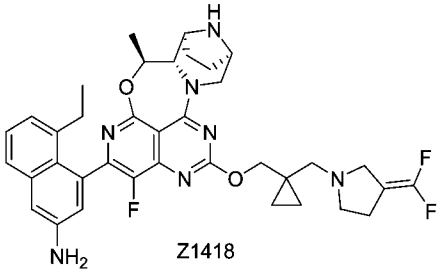

Z1413

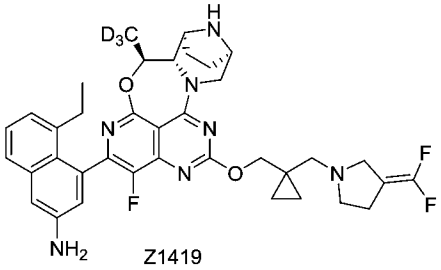

Z1414

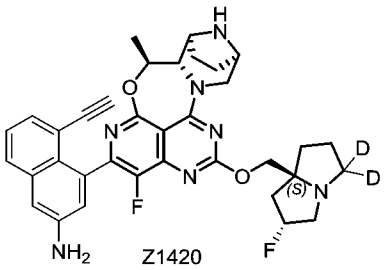

Z1415

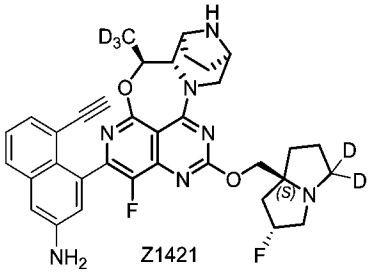

Z1416

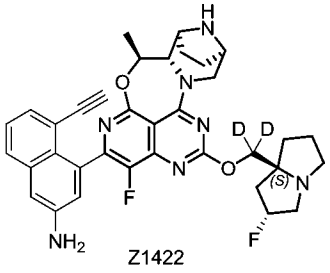

Z1417

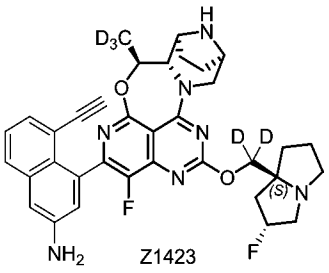

Z1418


Z1419


Z1420


Z1421


Z1422


Z1423 。

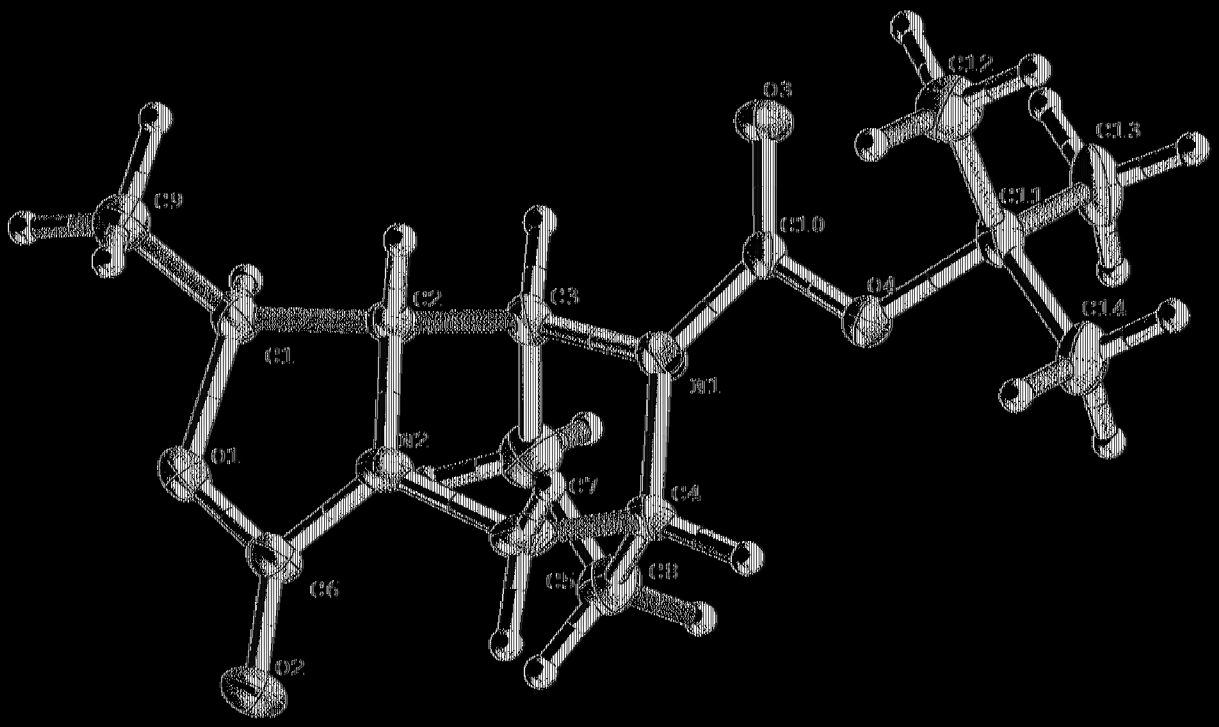
【請求項13】　如請求項1或12所述的化合物或其立體異構體、氘代化合物或藥學上可接受的鹽，其中，所述化合物為游離鹼形式或為藥學上可接受的鹽形式。

【請求項14】　一種藥物組合物，其包含治療有效量的如請求項1至12中任一項所述之化合物或其立體異構體、氘代化合物或藥學上可接受的鹽；和藥學上可接受的賦形劑。

【請求項15】　一種如請求項1至12中任一項所述之化合物或其立體異構體、氘代化合物或藥學上可接受的鹽或者如請求項13所述之藥物組合物在製備預防和/或治療疾病或病症的藥物中的用途；所述疾病或病症為KRAS G12D相關疾病或障礙。

【請求項16】　如請求項15所述之用途，其中，所述KRAS G12D相關疾病或障礙為癌症。

【發明圖式】



【圖1】